

LES
NEURORÉCIDIVES SYPHILITIQUES
APRÈS SALVARISATION

THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 31 Juillet 1919

PAR

Charles PIETRI

Né à Oued-Ath-Menia (Constantine), le 17 août 1892

CHEF DE TRAVAUX DE MÉDECINE LÉGALE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	SARDA, professeur, <i>Président.</i>	{	<i>Assesseurs.</i>
		VIRET, professeur.		
		EUZIERE, agrégé.		

MONTPELLIER

IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
1, RUE FERDINAND-FABRE ET QUAI DU VERDANSON

1919

LES

NEURORÉCIDIVES SYPHILITIQUES

APRÈS SALVARISATION

LES
NEURORÉCIDIVES SYPHILITQUES
APRÈS SALVARISATION

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 31 Juillet 1919

PAR

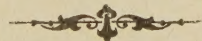
Charles PIETRI

Né à Oued-Ath-Menia (Constantine), le 17 août 1892

CHEF DE TRAVAUX DE MÉDECINE LÉGALE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	SARDA, professeur, <i>Président.</i>	{	<i>Assesseurs.</i>
		VIRES, professeur.		
		EUZIÈRE, agrégé.		



MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
RUE FERDINAND-FABRE ET QUAI DU VERDANSON

1919



PERSONNEL DE LA FACULTE

Administration

MM. MAIRET (*)	DOYEN.
SARDA (*)	ASSESSUR.
IZARD.	SECRETAIRE.

Professeurs

Chirurgie chirurgicale.....	MM. TEDENAT (O *)
Clinique des maladies mentales et nerveuses.....	MAIRET (*)
Physique médicale.....	IMBERT (*)
Botanique et histoire naturelle médicales.....	GRANEL.
Clinique chirurgicale.....	FORGUE (O *)
Clinique ophtalmologique.....	TRUC (O *)
Physiologie.....	HEDON (*)
Histologie.....	VIALLETON.
Pathologie interne.....	DUCAMP (*)
Anatomie.....	GILIS (*)
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	ESTOR.
Médecine légale et toxicologie.....	SARDA (*)
Clinique des maladies des enfants.....	BAUMEL (*)
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOSC.
Hygiène.....	BERTIN-SANS (H)
Clinique médicale.....	RAUZIER (*)
Clinique obstétricale.....	VALLOIS.
Thérapeutique et matière médicale.....	VIRES (*)
Anatomie pathologique.....	MASSABUAU (♣)
Chimie médicale.....	DERRIEN.
Microbiologie.....	N.....
Clinique médicale.....	N...

Professeurs adjoints : MM. DR ROUVILLE, MOURET, VEDEL

Doyen honoraire : M. VIALLETON.

Professeur honoraire : M. E. BERTIN-SANS (*)

Secrétaire honoraire : M. GOT.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique gynécologique.....	MM. DR ROUVILLE, prof.-adj.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	MOURET, profes.-adj.
Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées...	VEDEL, profes.-adj.
Clinique des maladies des voies urinaires...	JEANBRAU (O*) a. l. (ch. de c.)
Médecine opératoire.....	SOUBEYRAN. * a. l. (c. c.)
Pathologie externe.....	RICHE, agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards.	EUZIERE, agrégé.
Accouchements.....	P. DELMAS, agrégé
Accouchements.....	DESMONTS. (ch. de c.)
Matière médicale.....	CABANNES, agrégé.
Microbiologie.....	LISBONNE, agrégé, (ch. de c.)
Stomatologie.....	WATON * (♣) docteur.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE.	MM. CABANNES.	MM. ROGER.
GRYNFELT (*)	P. DELMAS.	ETIENNE.
LEENHARDT	EUZIERE.	LISBONNE.
GAUSSEL (* ♣).	J. DELMAS (♣).	PECH * (ch. d'agr.).
RICHE.	RIMBAUD *	

Examineurs de la thèse

MM. SARDA, professeur, président.	M. EUZIERE, agrégé.
VIRES, professeur.	

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MA FEMME

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

C. PIÉTRI.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SARDA

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

PROFESSEUR DE MÉDECINE LÉGALE

*Qui, en nous faisant l'honneur d'accepter
la présidence de notre thèse, a donné un motif
nouveau à notre profonde reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HÉDON

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE

*Nous n'oublierons jamais qu'il a été notre
premier maître à l'hôpital et dans le labora-
toire.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR-AGRÉGÉ LISBONNE

*Pendant toute la durée de mes études, votre
bienveillante affection et vos précieux conseils
ont été pour moi un appui qui ne m'a jamais
manqué.*

Je ne saurais vous exprimer ma gratitude.

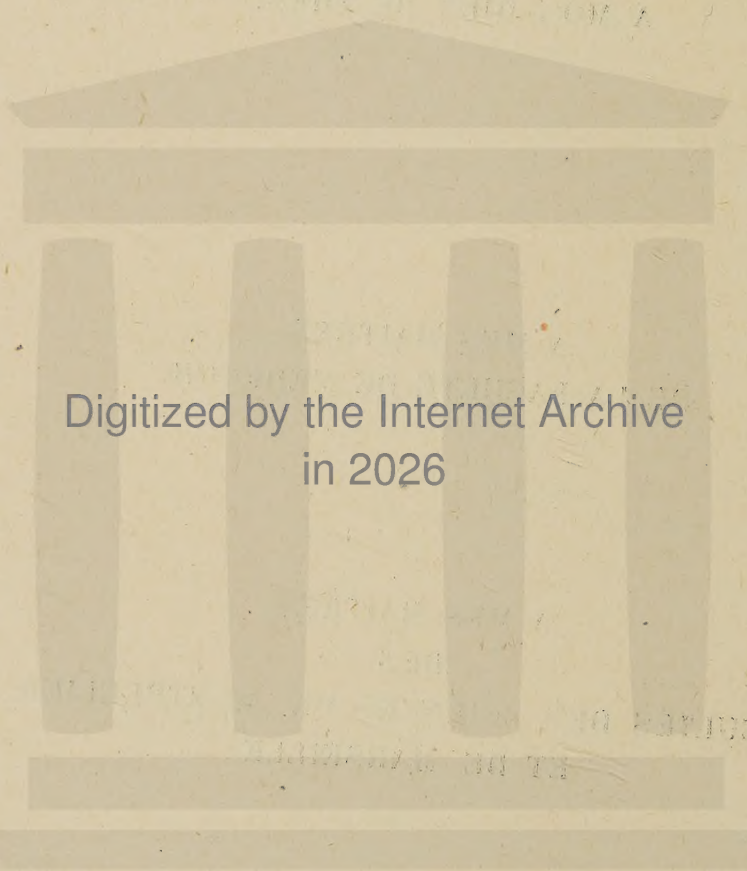
C. PIÉTRI.

A MON JURY DE THÈSE

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

A MES MAÎTRES
DES
FACULTÉS DES SCIENCES DE MONTPELLIER
ET DE MARSEILLE

C. PIÉTRI.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AVANT-PROPOS

Avant de commencer l'exposition de notre sujet, un devoir bien doux nous reste à remplir, c'est celui d'exprimer notre infinie gratitude aux maîtres qui, depuis le début de nos études, n'ont cessé de nous prodiguer leurs leçons et leurs encouragements.

Monsieur le professeur Sarda m'a largement ouvert son laboratoire et sa bienveillance à mon égard ne s'est jamais démentie; je garderai toujours le souvenir de son exemple et ses enseignements me seront, au cours de ma carrière, d'un précieux secours.

Il m'est particulièrement agréable de lui rendre ici le public hommage de mon infinie gratitude.

Je dois remercier d'une façon toute spéciale Monsieur le professeur Hédon auprès duquel j'ai rempli les fonctions d'aide préparateur de physiologie. Les années que j'ai passées dans son laboratoire, et qui sont parmi les plus fructueuses de mon existence, m'ont rempli d'une respectueuse estime et pour l'homme et pour le savant.

Dans mes remerciements, je ferai une place toute spéciale à Monsieur le professeur agrégé Cabannes qui n'a jamais cessé de me prodiguer ses utiles conseils, et à Monsieur le professeur agrégé Lisbonne en qui il m'a été donné de trouver tout à la fois un maître et un ami.

Que les maîtres auprès desquels j'ai rempli les fonctions d'interne: Messieurs les professeurs Hédon et Mouret, Monsieur le professeur de Rouville, enfin Messieurs les docteurs Chevalier-Lavaure et Albes, me permettent de leur témoigner ici ma reconnaissance pour leur précieux enseignement clinique.

Je n'oublierai jamais l'intérêt que m'ont témoigné Messieurs les professeurs Gilis, Granel, Vires et Bertin-Sans, Messieurs les professeurs agrégés Euzière, Galavielle, Grinfeltt et Monsieur le docteur Desmonts.

Ils nous ont guidé dans nos études par leur enseignement aussi éclairé que bienveillant, nous leur garderons toujours un profond sentiment de reconnaissance.

Je ne saurai, sans ingratitude, omettre mes maîtres de la Faculté des sciences.

Messieurs les professeurs Jourdan et Decrock, à la Faculté de Marseille, Monsieur le professeur Flahault, Messieurs Pavillard et Lagarde, à la Faculté de Montpellier.

Pendant le temps que j'ai passé à suivre leur enseignement ils ont été pour moi un précieux exemple de rigueur et de forte probité scientifique.

Enfin, à propos de cette thèse, je remercie infiniment Monsieur le docteur Margarot qui m'a fourni une partie des observations et m'a prêté très aimablement l'aide de sa haute science neurologique.

LES

NEURORÉCIDIVES SYPHILITIQUES

APRÈS SALVARISATION

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

Quand Ehrlich, avec Hata, eut découvert son produit 606, il l'introduisit aussitôt dans la pratique thérapeutique où le nouveau médicament parut, tout d'abord, remporter d'éclatants succès.

Après son injection, on voyait rapidement « blanchir » le malade.

Les plaques muqueuses et les lésions cutanées s'effaçaient, les ulcérations se cicatrisaient avec une telle promptitude qu'on crut un moment possible la guérison définitive de la syphilis. On pensa avoir enfin un médicament spécifique, capable de débarrasser l'organisme du tréponème.

On dut bien vite revenir de cette conclusion par trop optimiste.

Dès que l'usage du 606 se fut généralisé, survint une première désillusion : l'emploi de la nouvelle préparation n'était pas sans danger, le 606 était toxique et causait de graves accidents. Grâce à l'emploi de nouvelles préparations et par un méthodique perfectionnement de la technique, on réussit bientôt à réduire à un minimum les accidents purement toxiques.

Mais une nouvelle désillusion, plus grave que la première, vint encore une fois calmer l'enthousiasme des syphiligraphes : en continuant l'observation des malades traités et guéris, en apparence, par le 606, on constata que la plupart ne l'étaient pas en réalité.

Le tréponème, après une plus ou moins longue période de latence, poursuivait son évolution et Gaucher put dire :

« le 606, pas plus que l'hectine, ne stérilise l'infection syphilitique, il n'agit que sur certaines manifestations ».

Parmi les accidents rattachés à l'action du nouveau médicament, un certain nombre méritent, par leur physionomie clinique spéciale, de former un groupe à part. Ce sont ceux qui surviennent du côté du système nerveux ; ils ont souvent le même caractère que les accidents nerveux déjà observés dans la syphilis non traitée par le 606.

Il semble même que leur fréquence soit plus considérable qu'auparavant, ou, tout au moins, qu'ils surviennent d'une manière plus précoce ; aussi, certains auteurs, parmi lesquels nous citerons : Finger, Rille, Buschke, Heker, Gerber, Kovalewski, en Allemagne ; Gaucher, en France, n'hésitèrent pas à les rattacher à une action directe du 606 sur le système nerveux ; d'autres les considèrent comme des manifestations de la seule syphilis.

Beaucoup de médecins, en particulier des Allemands, se servent du terme de *neurorécidive* pour étiqueter un grand groupe de faits dans lequel ils font entrer toutes les com-

plications nerveuses précoces de la syphilis; ce terme a également été employé à tort pour désigner les phénomènes nerveux d'intoxication arsenicale dont l'apparition se fait de suite après l'injection.

Nous pensons qu'il y a intérêt à limiter l'appellation de neurorécidive à deux groupes de faits distincts les uns des autres par : l'époque de leur apparition, leur symptomatologie, leur évolution et leur pronostic, mais ayant en commun le caractère d'être dus à l'action associée de l'infection syphilitique et du traitement par les arsénobenzols.

Le premier groupe comprend un nombre relativement restreint de faits survenant peu de temps après l'injection chez des syphilitiques en cours de traitement.

Il s'agit en général de troubles légers; mais, dans de nombreux cas, on se trouve en présence de paralysies, soit du type hémiplegique par lésion centrale, soit d'allure névritique par atteinte des racines craniennes ou rachidiennes.

Ces dernières paralysies sont assez curables, tandis que l'altération du neurone moteur supérieur dans les cas précédents, donne souvent lieu à des séquelles définitives.

Le second groupe, plus étendu, réunit des accidents caractérisés par :

1° Leur apparition chez des individus ayant subi une ou plusieurs injections d'un arsénobenzol;

2° Par le fait qu'ils ne se manifestent que trois à dix mois après le traitement arsenical;

3° Ce sont des paralysies identiques à celles qu'on observe dans la syphilis, accompagnées d'une réaction méningée avec hyperalbuminose et lymphocytose. Elles portent, en général, sur les nerfs craniens, exceptionnellement sur les nerfs rachidiens.

Mallein, Tzanck et Kermorgant, qui limitent au second

groupe la signification de l'expression neurorécidive, proposent, pour éviter toute confusion, le terme de neurofixation.

Nous préférons conserver, en restreignant son acception, le terme de neurorécidive qui nous paraît avoir l'avantage de ne préjuger aucune conception pathogénique.

Un rapide historique va nous permettre de montrer comment le problème s'est posé depuis l'entrée des arsénobenzols dans la thérapeutique de la syphilis.

Nous essaierons ensuite, en groupant quelques faits cliniques typiques, de dégager les caractéristiques des neuro-récidives.

Dans un troisième chapitre, nous rechercherons quelle peut être la signification de ces accidents et leur pathogénie probable.

Enfin, après avoir tiré de ces faits, les données pratiques nécessaires pour rendre ces accidents le plus rare possible, et, le cas échéant, les combattre par une thérapeutique appropriée, nous dirons un mot du problème des neurorécidives au point de vue médico-légal.

CHAPITRE II

HISTORIQUE

Dans la lutte contre le virus syphilitique, l'emploi de l'arsenic n'est pas de date récente.

Il y a longtemps que la sandaraque ou sulfure rouge, l'orpiment ou sulfure jaune étaient utilisés pour le traitement d'ulcérations vraisemblablement syphilitiques.

Hunt, en 1852, fit un mémoire sur « La valeur comparatives des préparations mercurielles et arsenicales dans le traitement des accidents secondaires de la syphilis et, en particulier, des éruptions syphilitiques.

Ricord prescrivait la liqueur de Donovan-Ferrari au biiodure de mercure et iodure d'arsenic.

Danlos, en 1896, avait essayé le cacodylate de soude à doses croissantes (jusqu'à 0,60 centigrammes par jour) ; à Montpellier, Brousse prescrivait l'arsenic uni au mercure sous forme de « biiodure cacodylé ».

En 1901, Brocq, avec Civatte et Fraisse, emploie le cacodylate en injections intramusculaires.

En 1907, Martinet signale un certain nombre de cas traités avec succès par l'arséniate de soude.

Endlidz, Robin et Gastou utilisent le cacodylate, Maraldi préfère l'arrhénal, tous observent des améliorations

dans les cas où le mercure employé seul s'était montré insuffisant.

Enfin Gautier règle l'emploi des arsénicaux organiques, il prescrit le cacodylate de soude et l'arrhénal dans les cas de syphilis cachectisantes ou viscérales et constate que « associé au mercure, le cacodylate arrête les lésions nerveuses rebelles au mercure seul ».

Mais tous ces arsenicaux n'étaient employés que comme médication adjuvante au mercure, avec l'atoxyl ils passent au rang de médication efficiente.

L'atoxyl, inventé en France par Béchamp, en 1863, fut, comme beaucoup d'autres produits, redécouvert en Allemagne.

On s'en servit d'abord contre les tripanosomiasés, les bons résultats obtenus le firent appliquer au traitement de la syphilis.

Salmon en fit les premiers essais dans le laboratoire de Metchnikoff; Lassar, Spielmeyer, Uhlenhut, Gros et Biekel, Hallopeau, en obtinrent de bons résultats. Mais on dut bientôt l'abandonner. Malgré son nom il était toxique et causait des accidents graves; en particulier des cécités par atrophie blanche de la papille dans 2 p. 100 des cas.

L'arsacétine, surtout employée par Neisser, causait moins d'accidents oculaires que l'atoxyl, mais occasionnait des néphrites graves.

Monneyrat, en 1910, en ajoutant l'hectine (benzosulfone paraaminophénylarsinate de soude) à cette série de produits arsenicaux, semblait apporter un médicament unissant à une grande activité contre la syphilis, une faible toxicité. Balzer et Hallopeau s'en sont servis; mais son innocuité n'est pas absolue. Hallopeau et François Dainville ont signalé des cas d'obnubilation passagère de la vue au cours du traitement. Gaucher et Gugenheim, Rocher, Duvi-

gneau et Montbrun ont publié des observations d'accidents oculaires et auriculaires au cours du traitement; les lésions étaient nettement causées par la toxicité propre de l'hectine, car, dès qu'on cessait son emploi on les voyait s'améliorer.

En 1909 apparut le 606 ou salvarsan ou dichlorhydrate de dioxydiamiodarsénobenzol dont Ehrlich affirmait l'efficacité très grande et la toxicité nulle, grâce à sa « combinaison diarsénicale ».

Le nouveau médicament était en effet construit selon les meilleurs principes de la chimiothérapie; avec son haptophore (reste orthoaminophénol) destiné à le fixer au tréponème, son toxophore (arsenic trivalent) qui devait anéantir ce dernier, enfin son noyau benzénique servant de support au reste de la molécule. Théoriquement, il devait stériliser l'organisme sans le léser.

En réalité, il constitua bientôt, aux mains de quelques syphiligraphes, une arme redoutable et de nombreux accidents démontrèrent que s'il était le meilleur des antisypilitiques, il n'était pas sans danger.

D'ailleurs, son action sur le tréponème n'était pas aussi absolue qu'on avait voulu le croire au début, une seule injection ne stérilisait pas les syphilitiques et, de plus, chez les sujets traités par la nouvelle médication, même maniée avec prudence, on notait des accidents graves ou légers, précoces ou tardifs et, en particulier, des lésions nerveuses.

Ces quelques premiers succès causèrent une réaction aussi injuste que l'enthousiasme du début avait été disproportionné.

Certains auteurs, mis en suspicion contre l'arsenic et ses dérivés par la réelle et arsenicale toxicité de l'atoxyl et de

l'arsacétine, pensèrent à une toxicité élective du 606 pour le système nerveux et en conseillèrent l'abandon.

Il s'en suivit, entre les partisans d'Ehrlich: Benario, Wechselman, Gennerish, Emery, Milian et ses adversaires: Gaucher, F'inger, Rille, Buschke, une ardente polémique.

La combinaison de l'arsenobenzol avec le formaldéhyde-sulfoxylate de soude donna le 914 (novarsenobenzol ou néosalvarsan) plus maniable que le 606.

Le néosalvarsan, bien que ne contenant que les deux tiers de l'arsenic du 606 n'empêcha pas la production des accidents et Darier, Troisfontaine, Escande, en citèrent bientôt des cas.

Aussi la discussion entre les partisans et les adversaires des arsenobenzols continua de plus belle.

La question se posait, en effet, de savoir si les accidents étaient dus à la toxicité propre des arsenobenzols ou s'ils dépendaient uniquement de la syphilis; s'ils se produisaient à cause de leur emploi, ou malgré eux, par une évolution banale de l'infection; ou bien encore si, les accidents étant toujours de nature syphilitique, 606 et 914 n'entraient pas en jeu pour les provoquer ou les aggraver.

C'est à cette dernière opinion que semblent se ranger de plus en plus les auteurs français. Ces derniers, parmi lesquels il faut citer Sicard, Ravaut, Milian, Audry ont mis nettement en évidence, par la pratique de la ponction lombaire, la nature syphilitique de la neurorécidive telle que nous l'avons définie plus haut. Ils ont toujours trouvé, dans ces cas, une réaction méningée spécifique avec hyperalbumine et lymphocytose. Nichols et Houg, en trouvant le tréponème dans le liquide céphalo-rachidien d'un malade qui fit une neurorécidive après traitement par le salvarsan en ont prouvé la nature syphilitique.

Dans beaucoup de cas, l'intensité de la réaction méningée l'emportait nettement sur les lésions localisées au niveau des nerfs craniens, d'où le terme de méningorechute proposé par Jeanselme. « La récurrence comporte la guérison de la maladie, la rechute, la guérison de la seule poussée évolutive; or, la syphilis, comme le paludisme, est un type de maladie à rechute » et cet auteur distingue « la méningorechute vraie, ou rechute de la syphilis sur des méninges saines, éventualité tout à fait exceptionnelle, et la fausse méningorechute ou rechute d'une méningite syphilitique préexistante, cas de beaucoup le plus fréquent ».

Les accidents neuroméningés des arsenobenzols ne seraient, comme le prétendent Emery et Bourdier, que le réchauffement brusque de lésions de méningites syphilitiques plus ou moins latentes. De même, Ravaut et Cain l'ont joué un rôle important aux lésions anciennes dans la localisation des accidents post salvarsaniques.

Nous ne prétendons pas citer tous les travaux auxquels les neurorécurrences ont donné lieu en France et à l'étranger, et nous nous bornerons à rappeler, après les noms des auteurs précédents, quelques-unes des publications les plus importantes. Nous devons faire une mention spéciale du travail où Leredde et Kueneman (Soc. dermatol., 7 décembre 1911), analysent les accidents du 606 sur une statistique de 468 injections intraveineuses; de la thèse d'Astié (Bordeaux, 1912); de l'excellente revue générale de Roger, dans la *Gazette des hôpitaux* du 24 mai 1913.

Pendant la guerre, un très petit nombre de publications relatives aux accidents du traitement arsenical ont paru, il faut pourtant noter la communication de MM. Jeanselme, Vernes et Marcel Bloch « sur le traitement insuffisamment prolongé de la syphilis par les préparations arsenicales et leurs fâcheuses conséquences pour certains nerfs cra-

niens; neurorécidives, neurosignal » (Soc. méd. hôpitaux, 16 avril 1915), l'article de Malein, Tzanck et Kermergant sur les neurofixations (dans les *Annales de dermatologie et syphiligraphie*, 1917).

Enfin, l'article récent de Milian sur l'état actuel de la question des arsénobenzols (*Paris médical*, 5 avril 1919).

Le nombre considérable de syphilis traitées par l'arsénobenzol a démontré l'efficacité du médicament; efficacité qui l'emporte sur les craintes que peut faire naître la possibilité de certains accidents.

Toutefois, la question des neurorécidives n'est pas encore entièrement résolue. Un fait semble démontré: il s'agit d'accidents d'ordre syphilitique; il reste à savoir si leur apparition est spontanée et se serait produite en dehors de l'emploi du salvarsan ou, si au contraire, ce médicament l'a rendue possible par une action spéciale soit sur le tréponème, soit sur les centres nerveux.

Nous avons pensé qu'une révision des faits et des théories pouvait actuellement permettre de fixer définitivement quelques points du problème.

CHAPITRE III

ETUDE

ANATOMOCLINIQUE DES NEURO-RECIDIVES

Nous nous proposons, dans cette étude, de rechercher s'il existe des manifestations nerveuses dues à l'action combinée de l'arsénobenzol et de la syphilis.

Il n'est pas douteux, par ailleurs, que l'un et l'autre, agissant isolément, sont susceptibles de donner lieu à des troubles divers du côté du système nerveux.

Notre travail consistera donc en éliminations successives qui nous permettront de caractériser les neuro-récidives au point de vue clinique avant de les interpréter au point de vue pathogénique.

Une différence fondamentale, le moment de leur apparition, permet de les diviser en deux groupes : les unes surviennent quelques heures ou quelques jours après l'injection, les autres se produisent en général du troisième au dixième mois.

I. — ACCIDENTS POST SALVASARSANIQUE PRÉCOCES

Ce groupe comprend :

1° Des accidents qui se rattachent directement à l'action toxique des arsénobenzols ;

2° Des phénomènes qui, bien que d'apparition précoce, semblent se rattacher aux neurorécidives proprement dites et constituent le groupe des neurorécidives précoces.

Leur individualité clinique est cependant beaucoup moins nette que celle des neurorécidives tardives.

Nous ne signalerons, que pour les éliminer du groupe des neurorécidives, les accidents dus à des fautes de technique ou à ce qu'on a pas tenu un compte suffisant des contre-indications à l'emploi des arsénobenzols.

Il n'entre pas davantage dans le cadre de notre sujet d'étudier les accidents purement toxiques; nous croyons cependant qu'il est utile d'en faire mention:

1° Pour les séparer nettement des accidents précoces ou tardifs constituant les neurorécidives vraies;

2° Parce que leur existence a été parfois notée chez des sujets qui présentèrent ensuite des neurorécidives vraies.

A. — *Accidents se rattachant manifestement à l'action toxique des arsénobenzols.*

Ces accidents se présentent avec des caractères cliniques très spéciaux, particulièrement bien mis en lumière par Milian. Ils revêtent deux types principaux: crise nitritoïde et apoplexie séreuse, dues l'une et l'autre à l'action vasodilatatrice intense des arsénobenzols.

La crise nitritoïde se produit au cours même de l'injection et beaucoup plus souvent avec le 606 qu'avec le 914.

Le sujet passe d'abord par une phase de vasodilatation intense des téguments; on constate une congestion violente de la face, les conjonctives s'injectent, les lèvres deviennent violacées ainsi que la langue et la luette, en même temps se manifeste une violente céphalée. Les phénomènes

sont analogues à ceux provoqués par l'inhalation d'une forte dose de nitrite d'amyle.

Puis survient la phase syncopale au cours de laquelle le malade présente de l'angoisse, de la microsphymie à un tel degré que le pouls cesse parfois d'être perceptible. En même temps le sujet ressent de l'épigastralgie et des nausées.

Dans certains cas, les manifestations abdominales occupent le premier plan et les douleurs, la diarrhée et les vomissements deviennent les symptômes les plus importants.

L'apoplexie séreuse ne se manifeste que quarante-huit heures environ après l'injection. Elle débute par une violente céphalée suivie de nausées et de vomissements, puis apparaissent des crises épileptiformes, enfin le malade tombe dans le coma et meurt.

Crise nitritoïde et apoplexie séreuse, bien que se différenciant par leurs symptômes et leur date d'apparition, ne sont que deux aspects d'un même phénomène; toutes deux sont causées par l'action vasodilatatrice de l'arsénobenzol mais l'une se produit surtout au niveau des téguments et l'autre dans le cerveau.

Nous n'insisterons pas plus longtemps ici sur ces deux phénomènes dont nous ne faisons mention qu'à titre documentaire et pour ne pas confondre leurs manifestations frustes ou atténuées avec les troubles dont nous allons maintenant nous occuper.

B. — *Neurorécidives précoces*

a) *Caractéristiques cliniques générales.* — Le premier groupe d'accidents auxquels nous pensons que l'on peut maintenir le nom de neurorécidives, présente une individualité moins nette que celui des neurorécidives tardives.

Il s'agit, vraisemblablement, d'accidents dont la pathogénie est double et suppose à la fois l'intervention de l'arsénobenzol et de la syphilis, mais il est souvent difficile de les distinguer des accidents dus uniquement à la préparation arsenicale qui se montrent vers la même époque; les neurorécivides apparaissent en effet peu de temps après l'injection, en général dans le cours de la première semaine.

Le sujet accuse des maux de tête d'intensité variable (parfois très violents), des vertiges, des bourdonnements d'oreille.

La ponction lombaire donne issue à un liquide souvent hypertendu, présentant de l'hyperalbuminose et des lymphocytes; on se trouve en présence de ce que Sicard appelle le méningotropisme d'alarme.

Ces phénomènes de réaction méningée générale s'accompagnent quelquefois de paralysies qui peuvent être de deux types différents.

Les unes, d'origine centrale, résultent d'une atteinte du neurone moteur supérieur et revêtent la forme hémiplegique ou diplégique; à l'autopsie, on trouve des hémorragies punctiformes et des foyers de ramollissement.

Les autres, lésant le neurone inférieur (moteur ou sensitivo-sensoriel), causent des paralysies faciales, des paralysies du moteur oculaire, des polynévrites, de la surdité, des vertiges, etc.; l'examen nécropsique montre souvent des plaques de méningite au niveau des racines des nerfs craniens ou rachidiens lésés.

Mais citons d'abord quelques cas de paralysies par atteinte du neurone moteur supérieur.

b) *Observations.*

OBSERVATION PREMIÈRE

(Pechin)

Paraplégie après salvarsan chez une hérédosyphilitique).

Une jeune fille hérédosyphilitique, âgée de 15 ans, soignée depuis l'âge de 7 ans pour une kératite parenchymateuse, reçoit, le 15 mai, une injection de 20 centigrammes de salvarsan.

Le 20 mai, elle se plaint de céphalée, de courbature, ressent une forte douleur dans la région dorsolombaire et le pied droit, avec une légère élévation thermique.

Le 21 mai s'installe une paraplégie flasque avec abolition des réflexes tendineux, sans troubles de la sensibilité mais avec des troubles vésicaux fugaces.

OBSERVATION II

(Résumée)

Paraplégie (Wolf et Mulzer).

Une jeune femme, syphilitique depuis trois mois, présentant des papules érosives et les restes d'un chancre induré; la réaction de Wasserman est très positive, les urines normales, le cœur et le poumon sains.

Le 1^{er} juin, injection selon la méthode de Schreiber, de 0,70 de néosalvarsan; le 4 juin, nouvelle injection de 1 gr. 20 de néosalvarsan; l'injection est très bien supportée, mais les papules ne se modifient pas; le 8 juin, on porte la dose de l'injection à 1 gr. 40; le 9, la malade n'a pas de fièvre, mais est prise de vomissements presque incoercibles; le 13, rétention d'urine et parésie des membres inférieurs; le 17, cystite avec albuminurie et cylindrurie (malgré le traitement, les papules se sont peu modifiées); on constate une paralysie totale des membres inférieurs avec anesthésie et paresthésie.

Le 19, hématurie, la malade a une escarre sacrée; les papules se sont épidermisées mais sont encore infiltrées. Un mois après, la paraplégie et l'escarre étaient un peu améliorées.

OBSERVATION III

(Résumée)

Hémi-parésie et crise épileptiforme (P. Bar. *Comptes rendus Soc. obstétrique et gynécologique*, juillet, 1912).

Une jeune femme, vigoureuse, enceinte de six mois, présentant un Wassermann positif, reçoit, à deux jours d'intervalle, 0 gr. 60, puis 0 gr. 80 de néosalvarsan dans 80 centimètres cubes d'eau distillée.

Seize heures après la deuxième injection, nausées, douleurs épigastriques, céphalée; le lendemain, hémi-parésie faciale qui s'étend peu après aux membres du même côté; bientôt stupeur, raideur des membres, mouvements automatiques, réflexes exagérés, signe de Babinski, ébauche de clonus, enfin crise épileptiforme, coma, vomissements, ascension de la température à 42°6 et mort à la soixante-cinquième heure; pas d'autopsie.

A la première injection, on avait constaté chez cette femme un retard de l'élimination urinaire de l'arsenic.

OBSERVATION IV

Hémiplégie (Morin et Joulia)

Femme de 46 ans, scléreuse, entrée à l'hôpital pour lésion ulcéreuse de la face et glossite datant de sept à huit ans; pas de traitement antérieur.

Le 25 avril, injection de 0 gr. 60 de néosalvarsan, bien supportée et sans réaction thermique.

Le 27, la garde-malade s'aperçoit que la femme L... ne se sert que difficilement de son bras droit. La gêne aug-

mente dans la journée et l'impotence s'étend au membre inférieur. Le 29, au matin, on constate de l'aphasie avec hémiplegie droite. Le déficit prédomine au membre supérieur. Un traitement mixte, iodomercurel est institué, les lésions semblent rétrocéder un peu. Le 25 juillet, la malade sort de l'hôpital, les lésions de la face sont améliorées, la malade a recouvré, quoi qu'incomplètement, l'usage de sa jambe droite; elle parle difficilement mais se fait comprendre; le membre supérieur droit reste encore impotent et semble évoluer vers la contracture.

Le professeur agrégé Verdier avait conclu à un ramollissement par sclérose des vaisseaux ou artérite syphilitique sans influence du salvarsan.

OBSERVATION V

(Résumée)

Hémiplegie (Brocq et Leblaye)

M..., 50 ans, relieuse, entre à l'hôpital Saint-Louis, le 22 novembre 1910. Elle dit avoir toujours été sujette aux bronchites et aux maux de gorge; vers l'âge de 10 ans, elle serait restée six mois sans parler. Elle nie toute habitude éthylique mais présente quelques tremblements des doigts et une trémulation fibrillaire des muscles de la face. La malade ne se souvient pas d'avoir eu de chancre et on ne trouve nulle part de cicatrice suspecte. Environ un mois avant son entrée, elle a vu survenir une éruption de « boutons », dont quelques-uns se sont étendus en surface et couverts de croûtes.

Au moment de son entrée à l'hôpital, elle présente une éruption disséminée à tout le tégument; les lésions sont de divers ordres : de nombreuses papules squameuses, très infiltrées, de dimensions inégales, quelques papules squamo-croûteuses, quelques ulcérations recouvertes de croûtes noirâtres et grandes comme des pièces de cinq francs. Quelques papules suintantes à la face externe des grandes lèvres, les muqueuses sont épargnées, pas de syphilides buccales.

L'examen organique ne révèle rien d'anormal, pas de lésion cardiaque, les artères radiales sont souples, pas d'albumine dans les urines.

Le 28 novembre, la malade reçoit une injection intramusculaire de 606, la douleur locale modérée ne dure qu'un jour, il ne se produit qu'une minime réaction fébrile trois jours après laquelle les papules tendent à s'affaïsser et à pâlir; le quatrième jour, les papules volumineuses et étendues des membres, de la face et du dos s'applatissent et se pigmentent, les ulcérations se détergent.

Le dixième jour, plusieurs ulcérations sont entièrement cicatrisées, il reste encore quelques croûtes et des papules infiltrées, particulièrement à la face. Dans la nuit du 11 au 12 décembre, la malade tombe tout à coup dans le coma.

Le lendemain, elle reprend un peu connaissance et l'on constate une hémiplégie droite avec aphasie; la paralysie du membre inférieur droit est presque complète; au membre supérieur, elle est absolue ainsi qu'à la face.

La malade ne parle pas mais fait quelques gestes indiquant qu'elle entend et comprend ce qu'on dit devant elle.

La sensibilité et la réflectivité tendineuse sont peu modifiées; le signe de Babinski est très net du côté droit. Il y a un un peu d'albumine dans les urines. On institue aussitôt un traitement mercuriel: injection de 2 centigrammes de biiodure pendant les premiers jours, puis de 1 centigramme. Les jours suivants, il se produit une élévation thermique entre 38 et 39 degrés, vers le cinquième jour, la température redevient normale.

Le 24 décembre, quelques mouvements de la jambe droite reparaissent, le membre supérieur demeure presque complètement inerte. Quand on interroge la malade, elle essaye de répondre, mais ne peut prononcer que des monosyllabes incompréhensibles.

La ponction lombaire a montré la présence de nombreux lymphocytes dans un liquide céphalo-rachidien qui présente une coloration légèrement jaunâtre et une assez forte proportion d'albumine.

OBSERVATION VI

Kannengiesser (*Munch. méd. Woch.*, 22 août 1911)

Homme de 29 ans, syphilitique secondaire avec réaction du facial et de l'auditif gauches, ayant déjà eu un traitement par le salicylate de mercure.

Il reçoit, en décembre 1910, une injection de 606 sous-cutanée, puis le 26 avril 1911, une injection intraveineuse de 50 centigrammes. On lui fait, pendant dix jours, des frictions mercurielles et, le 11 mai, une nouvelle injection intraveineuse de 50 centigrammes de salvarsan. Au bout de cinq jours, après avoir présenté de la céphalée et des attaques épileptiformes, il tombe dans le coma et meurt.

A l'autopsie, on constate une leptoméningite diffuse chronique avec du ramollissement et des hémorragies cérébrales multiples, une bronchopneumonie bilatérale, le myocarde, le foie et les reins étaient antérieurement touchés.

OBSERVATION VII

Paralysie de l'accommodation (Makrocki)

Une femme de 22 ans, syphilitique depuis trois mois, reçoit une injection intraveineuse de 60 centigrammes de salvarsan. Trois jours plus tard, nouvelle injection de la même dose dans la fesse.

Deux jours après la deuxième injection, on constate une paralysie bilatérale de l'accommodation. Quatre semaines après les accidents syphilitiques récidivent, le Wassermann redevient positif, la paralysie disparaît spontanément.

OBSERVATION VIII

(Newmark) Résumée

Ramollissement de la moelle

Sujet syphilitique depuis trois ans, suit sans incident, un traitement mercuriel, succombe à une paraplégie survenue trois jours après une injection de salvarsan.

A l'autopsie, on constate de la désintégration de la myéline et un ramollissement de la moelle dorsale, la lésion n'est pas symétrique. A la partie supérieure, elle atteint les faisceaux postéro-latéraux et antérieurs des deux côtés et antéro-latéraux d'un seul côté; plus bas, le ramollissement se localise à un seul côté; plus bas encore, on trouve des foyers de ramollissement dans le cordon de Gall, mais pas de lésions de la substance grise (congestion et infiltration périvasculaire). Les méninges paraissent normales, bien qu'un peu épaissies, sauf en un point où la pie-mère est infiltrée.

OBSERVATION IX

(Personnelle)

Recueillie dans le service de M. le professeur Euzière.

M..., quadriplégique après traitement par l'arsénobenzol (âgé de 61 ans).

Antécédents héréditaires. — Mère morte en trois jours à la suite d'une attaque de paralysie à l'âge de 72 ans.

Antécédents personnels. — Commis-voyageur en liqueurs pendant quarante ans. Il a été atteint, à l'âge de 24 ans (en 1882) d'un chancre syphilitique, il n'a pas constaté l'existence d'une roséole mais avait des plaques muqueuses.

On lui fit suivre un traitement iodomercurel: pilules de mercure pendant trois ans, sirop de Gibert pendant huit ans, iodure de potassium dont il continua l'usage, en faisant une cure iodurée à chaque printemps. Quinze ans

après le début de l'infection il s'est fait faire, par précaution, quelques frictions mercurielles.

Il présentait souvent des ulcérations buccales qu'il appelle des « aphtes » et que l'administration de sirop de Gibert faisait disparaître en quinze jours. Sauf la présence fréquente de ces plaques muqueuses la syphilis ne se manifestait guère.

En 1891, à la suite d'une crise rhumatoïde que le traitement par le salicylate de soude guérit, il eut une ankylose de l'annulaire (l'articulation de la première avec la seconde phalange est immobilisée en flexion. En 1895, 1899 et 1909, il doit aller passer la saison à Vichy pour traiter une hypertrophie du foie. Depuis cette époque, jusqu'en 1917, il se porte très bien, mène une vie très active, n'éprouve aucun malaise. Vers cette époque, il présente même un peu d'euphorie, se sent jeune, fait, d'après ses déclarations « trente kilomètres par jour ».

En août 1917, il rencontre un médecin qui l'avait déjà soigné pour ses ulcérations buccales et qui lui conseille, pour en éviter le retour, et surtout pour se mettre à l'abri des accidents tertiaires et de la paralysie générale, de faire une série d'injections d'arsénobenzol.

On lui fait successivement six injections qu'il supporte très bien, sans même interrompre ses occupations, il s'abstenait simplement de manger le jour de l'injection.

Le lendemain de la sixième et dernière injection, il se sent énervé, mais tout de même déjeune bien, puis va au café. Là, il se sent mal à l'aise, engourdi, parle et se déplace difficilement.

Le malaise augmentant, il se rend chez un pharmacien qui lui fait prendre du sirop d'éther; soulagé, il retourne au café.

Il y entre en marchant avec une extrême difficulté, dit, en parlant très difficilement: « Je suis perdu, paralysé ». Il tombe assis sur une chaise, voit passer un voile devant ses yeux et à la perception très nette qu'il va mourir (le malade dit qu'il aurait eu un instant une sensation presque de satisfaction) « J'ai 60 ans, je meurs par une belle après-midi d'été, je ne regrette rien ».

Puis, il se rend compte qu'il est paralysé (*sans jamais avoir perdu connaissance*).

Il vomit et gâte, on le transporte chez lui où le médecin

le soigne, il était en pleine connaissance et a pu dire au médecin son âge et le jour de sa naissance.

A ce moment, il présentait de la raideur de la nuque, ne pouvait tourner la tête, parlait très mal et d'une façon empâtée.

En même temps que s'installait la quadruple paralysie des membres la moitié gauche de la figure s'était paralysée, la bouche était déviée à droite, mais il pouvait fermer les yeux et n'avait aucune difficulté à avaler, aucun phénomène pseudobulbaire.

Le lendemain, rétention d'urine, on dut le sonder deux fois (depuis, il urine involontairement mais se rend compte de la miction); il gâtait. Le malade signale que, pendant trois ou quatre mois, la nuit, il avait la sensation d'être entouré d'un cercle de feu, étouffant mais se sentait mieux dès qu'on le changeait de place.

Il s'alimentait et digérait bien.

A cette époque, tous les mouvements passifs étaient possibles, il semble qu'il existait de la flaccidité.

Dix jours après le début, la bouche avait cessé d'être déviée; la tête ne reconquit sa mobilité qu'au bout de trois ou quatre semaines. Le malade est alors transporté à l'hôpital de Luxeuil, où, on lui fait prendre 1 gramme d'iodure par jour pendant quinze jours.

Un mois après, on lui fait une série d'injections de strychnine, d'abord à 1 milligr. et demi jusqu'à 6 milligrammes par jour; ce traitement est continué pendant trois mois. La contracture apparaît progressivement.

En janvier, il suit un traitement électrique (*galvanisation probable*).

En juin, on lui fait, pendant quelques semaines, des massages; puis il suit, à Lamalou, une cure de soixante bains en quatre-vingt jours.

Enfin, arrive à Montpellier, dans le service des incurables où nous le retrouvons.

ÉTAT ACTUEL. — Le malade est complètement immobile dans son lit, il ne peut se lever ni s'asseoir seul, la tête a gardé une entière mobilité, la face n'a pas conservé de trace de paralysie (*il peut souffler, fermer les yeux*), léger tremblement de la langue, qui n'est pas déviée; pas de trouble de l'élocution.

Réflexe massétérin normal.

Paralysie des deux membres supérieurs, quelques mouvements de latéralité de peu d'amplitude sont possibles au bras droit qu'il peut élever jusqu'au menton.

Contracture immobilisant le membre supérieur en mi-flexions, l'avant-bras à demi-fléchi sur le bras, les doigts fléchis dans la main. Raideur des articulations des première et deuxième phalanges. Légère flexion de la troisième phalange sur la deuxième et flexion marquée de la deuxième sur la première. La flexion des doigts est plus marquée à gauche où le pouce est fléchi dans la main et où il existe de la macération.

On remarque de l'atrophie des petits muscles de la main (thénar hypothénar, interosseux) et de tous les groupes de l'avant-bras, du bras et de l'épaule; le réflexe tricipital est un peu faible, le réflexe radial est exagéré.

Il y a paralysie totale des membres inférieurs, contracturés en extension, les pieds sont en varus équin, les seuls mouvements volontaires possibles sont: une flexion et une extension légère des orteils.

TROUBLES TROPHIQUES (*l'atrophie musculaire a déjà été signalée*). — On note, aux membres inférieurs, un œdème assez dur, mais un peu élastique qui s'étend jusqu'au bassin (léger œdème des bourses et légère ascite); la peau est amincie et tendue à la partie inférieure des jambes, plus haut, elle est sèche, mal nourrie et a un aspect écailleux.

Escarre de la fesse droite.

Réflexes des membres inférieurs. — Les réflexes rotulien et achilléen sont positifs, le rotulien est plus fort à droite qu'à gauche; pas de clonus du pied ni de danse de la rotule.

Réflexe cutané plantaire en extension positif des deux côtés, absence du réflexe crémastérien et du réflexe abdominal inférieur. Persistance du réflexe abdominal supérieur.

Incontinence des urines et des matières fécales.

La sensibilité est à peu près normale, à cette différence près qu'il existe, du côté droit, une très légère hypo-esthésie à tous les modes de sensibilité.

Orgnaes des sens. — Il entend et voit bien, pas de nystagmus, ni de diplopie.

Les pupilles réagissent, mais faiblement, à la lumière.

Etat mental: intelligent, mais émotivité accrue, souffrance morale; il pleure facilement.

Autres appareils. — Poumons: quelques râles de bronchite chronique; respiration brève et fréquente.

Cœur normal. Pression sanguine prise avec le Pachon: minima, 11 1/2; maxima, 20.

Les urines sont troublées par des phosphates et contiennent des traces d'albumine, pas de sucre.

La ponction lombaire donne un liquide clair, hypertendu, en compte à la cellule de Nageotte 0,7 lymphocytes par millimètre cube.

L'analyse chimique pratiquée par M. le professeur Derrien, indique:

Albumine	0,30
Chlorures	7,2
Urée	0,30

La réaction de Wassermann, faite par M. le professeur Lisbonne, est négative dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sang.

L'ensemble des manifestations présentées par ce malade traduit l'existence d'une lésion de nature indéterminée portant sur les deux faisceaux pyramidaux qui paraissent avoir été atteints dans leur portion encéphalique ainsi qu'en fait foi la paralysie d'un côté de la face notée au début.

L'intégrité actuelle de la face et l'absence de phénomènes pseudo-bulbaires ou bulbaires, opposés à la paralysie absolument complète avec contracture très marquée et atrophie musculaire des quatre membres, suppose une altération des deux faisceaux pyramidaux ne remontant pas au-dessus du sixième segment cervical.

Il est probable qu'il s'est fait, dès le début, des lésions multiples, situées à divers étages et dont les unes (*encéphaliques*), très légères, ont rétrocedé et les autres (*médullaires*), ont été définitives.

Il s'agit vraisemblablement de lésions spécifiques latentes dont l'apparition a été déclanchée par l'intoxication arsenicale. Il y a eu certainement, au début, des lésions neuroméningées aiguës dont l'évolution inflammatoire paraît, à l'heure actuelle arrêtée, si l'on en juge par le résultat de l'examen du liquide céphalo-rachidien qui est normal et par la recherche négative du Wassermann. Les troubles actuellement constatés sont uniquement des séquelles de ces lésions neuroméningées.

Telle est l'hypothèse la plus vraisemblable, mais le fait de lésions aussi graves apparues brutalement et dont l'évolution a été plutôt régressive, s'ajoutant à l'absence de réaction méningée actuelle et de Wassermann positif, peut entraîner vers une explication différente et faire croire à une lésion ayant pour origine des troubles circulatoires (*hémorragies ou ramollissement*) uniquement dus à l'action vasodilatatrice de l'arsénobenzol.

Telle qu'elle est, cette observation nous paraît assez caractéristique par les incertitudes même qu'offre le diagnostic, des paralysies par lésion du neurone moteur supérieur apparues presque aussitôt après l'injection de salvarsan et constituant la forme la plus habituelle des « neuro-récidives précoces ». Elle montre que ces dernières, s'il n'est pas possible de les écarter complètement du cadre des neuro-récidives vraies, ne peuvent pas davantage être considérées comme purement toxiques.

Voici maintenant quelques observations de paralysies précoces atteignant les neurones inférieurs (moteurs, sensitifs ou sensoriels).

OBSERVATION X

(Résumée)

Surdité (Azna)

Un homme de 26 ans, atteint de syphilis grave et de tuberculose, reçoit une injection de 1 gr. 20 de néosalvarsan, le lendemain on constate une surdité bilatérale qu'améliore la continuation des injections.

OBSERVATION XI

(Résumée)

Polynévrite après salvarsan (Trömmer et Delbanco)

Un malade, atteint d'une affection médullaire, améliorée par le mercure, reçoit une injection intramusculaire de salvarsan. Huit jours après, des douleurs apparaissent dans les jambes et une faiblesse croissante oblige le malade à garder le lit.

Les membres sont paralysés et les réflexes abolis; le trajet des nerfs est très douloureux et l'examen électrique indique la réaction de dégénérescence.

OBSERVATION XII

(Résumée)

Polynévrite sensitivomotrice (J. Abadie, G. Petges, J. Desqueyroux)

A. G..., 19 ans, emballleur, entre à l'hôpital pour douleurs très vives dans les membres inférieurs et troubles mentaux rendant impossible son séjour dans la famille.

Il a toujours été bien portant sauf que à 15 ans, il eut une maladie vénérienne, probablement une blennorrhagie

qui fut suivie d'une furonculose qui dura plusieurs mois. Depuis, il présente chaque été de nouvelles poussées de furonculose.

En mars 1911, chancre de la verge, rapidement suivi d'une éruption sur tout le corps. Il prend une soixantaine de pilules de Ricord.

Trois semaines plus tard, à la suite d'un refroidissement il eut de la courbature, un peu de fièvre, cessa de travailler et entra à l'hôpital où on lui fait une injection hydrargérique intramusculaire. Le lendemain, il quitte l'hôpital pour y revenir quatre jours plus tard.

Il présentait alors une furonculose avec pyodermite disséminée. On constate l'existence d'un chancre induré du prépuce en voie de cicatrisation; une roséole papuleuse généralisée, avec plaques muqueuses discrètes du pharynx et un état d'anémie très marqué.

Le professeur Petges lui fait une injection de 0,60 centigrammes de salvarsan, en solution dans du sérum physiologique et alcalinisé par la soude. Aucun accident immédiat; le malade sort le surlendemain, mais, trois jours après, on le ramène. Il se plaint de douleurs très vives des membres inférieurs, surtout dans les mollets; elles sont continues mais surtout pénibles la nuit et se manifestent sous forme d'élancements douloureux. Aucune douleur dans le tronc, la face ou les membres supérieurs.

Le malade présente en même temps des troubles du caractère. Quinze jours après, son état, loin de s'améliorer, s'aggravait; les douleurs, peu violentes le jour, augmentaient la nuit, au point de l'empêcher de dormir et de le faire crier.

Le 20 juillet 1911, le malade présente des troubles mentaux manifestés avec confusion mentale; troubles de la mémoire et de l'état cénesthésique; il s'agite beaucoup, surtout la nuit.

Il souffre cruellement des membres inférieurs, surtout des mollets où les douleurs affectent un type lancinant ou fulgurant surtout nocturne. Il se plaint de quelques sensations désagréables d'agacement, d'engourdissement aux avant-bras et surtout aux mains.

La furonculose et les pyodermites persistent avec un état d'amaigrissement généralisé. Il n'y a pas d'atrophie musculaire. La motilité est conservée et normale; on constate

pourtant un léger degré de faiblesse et de maladresse des mouvements des membres inférieurs quand le malade est couché.

La sensibilité paraît normale ainsi que les organes des sens et les réflexes pupillaires. Les réflexes tendineux du membre supérieur sont faibles. Les réflexes achilléens et rotuliens abolis des deux côtés. Les réflexes plantaires sont conservés et on observe de la flexion légère de tous les orteils. Pas de trépidation épileptoïde. Ni sucre, ni albumine dans les urines.

Le malade part le 30 août et est ramené le 8 septembre 1911 paralysé des quatre membres; les membres inférieurs sont incapables du moindre mouvement, les membres supérieurs n'esquissent que quelques mouvements sans force. La face, le tronc, les sphincters sont indemnes; les muscles du voile du palais, du pharynx, du larynx, et les muscles respiratoires fonctionnent normalement.

Les muscles des membres sont atrophiés, surtout ceux des membres inférieurs. La pression des masses musculaires des mollets, des cuisses, des avant-bras est douloureuse mais il n'y a pas de douleur bien nette le long des trajets nerveux.

La sensibilité cutanée et profonde est conservée. Les réflexes tendineux des membres supérieurs et inférieurs sont abolis. Les douleurs, quoique très vives, surtout la nuit, sont moins intenses. Etat mental à peu près semblable.

Un examen électrique montre que l'excitabilité faradique est conservée pour tous les muscles, sauf ceux de la face antéro-externe de la jambe où elle est manifestement diminuée. L'excitabilité galvanique est diminuée pour tous les muscles des membres inférieurs. La formule est inversée pour les muscles de la face antérieure de l'avant-bras gauche (sans lenteur de la secousse), de même pour le droit antérieur et les extenseurs communs droits, pour le jambien antérieur, les péroniers et le triceps sural gauche (avec une secousse un peu moins rapide que normalement).

Le malade reste à l'hôpital trois semaines puis retourne chez lui. Les douleurs persistent jusque vers la mi-octobre en s'atténuant lentement.

Vers cette époque, les muscles reprennent leur volume peu à peu.

Le 14 novembre, le malade ne ressent plus que des sen-

sations nocturnes d'agacement musculaire dans les membres inférieurs. Les troubles mentaux ont presque complètement disparu.

Les réflexes palmaires, radiaux et bicipitaux sont toujours abolis. Les réflexes rotuliens et achilléens sont plutôt exagérés. Les réactions électriques sont normales pour tous les muscles.

La guérison se maintient complète en juillet 1912.

On peut remarquer que cette polynévrite se guérit sans aucun traitement antisiphilitique et d'autre part qu'elle guérit beaucoup plus vite que les polynévrites arsenicales.

OBSERVATION XIII

(Résumée)

Neurotropisme d'alarme, puis paralysies multiples des nerfs craniens
(Sicard, Buzard, Gutman)

Homme de 39 ans, en bon état de santé générale, sans passé morbide, sans éthylisme, sans hérédité neuropathique.

En février 1911, accident primitif de la verge qui passe à peu près inaperçu et n'est pas soigné.

Au début d'avril, éruption de syphilides papulo-muqueuses disséminées et très abondantes. Aucun trouble nerveux.

Le 15 avril, injection intraveineuse de 0 gr. 40 de salvarsan dans des conditions de préparation normale; l'injection est bien supportée sauf un léger frisson et quelques dixièmes d'élévation thermique vespérale.

Deux jours après apparaissent de la céphalée, des vertiges, des bourdonnements d'oreilles. Ces symptômes persistent stationnaires jusqu'au 6 mai. La syphilis est rendue responsable de ces accidents nerveux.

Le 6 mai, deuxième injection intraveineuse de 0 gr. 50 d'arsénobenzol sans plus de réaction que la première fois.

Dès le lendemain, la céphalée, les vertiges, les bourdonnements d'oreille s'accroissent et cinq à six jours après

cette deuxième injection se constituaient, en soixante heures environ, des paralysies multiples des nerfs craniens: paralysie de l'auditif droit, du spinal droit, paralysie du facial gauche à type périphérique, paralysie du nerf moteur oculaire commun droit avec ptosis, immobilité pupillaire bilatérale, névrite optique bilatérale avec exsudats rétiens et diminution sensible de l'acuité visuelle (*examen fait par les docteurs Antonelli et Galezowsky*). L'état général devenait mauvais (*amaigrissement de plus de six kilogrammes*).

Du 6 mai au 14 juin, le malade est laissé sans traitement.

Le 14 juin, il entre à l'hôpital d'Ivry. Le Wassermann est très positif dans le sang et le liquide céphalo-rachidien. Le liquide céphalo-rachidien s'écoule sous pression avec un trouble apparent; il présente une abondante lymphocytose avec une légère polynucléose. Eosinophiles assez nombreux: *six pour cent*.

On institue alors la thérapeutique suivante: deux jours par semaine, injection de 0 gr. 10 d'arsénobenzol dans les veines; les jours intercalaires, injection intramusculaire de 2 centigrammes de benzoate de mercure et, quotidiennement, de 2 grammes d'iodure de potassium en ingestion.

En trois semaines, le malade a reçu: sept injections intraveineuses de salvarsan (les cinq premières à 0 gr. 10, les deux dernières à 0 gr. 30), 0,24 centigrammes de benzoate de mercure répartis en 72 injections et une trentaine de grammes d'iodure de potassium.

Sous cette triple influence médicamenteuse, les accidents ont rapidement rétrogradé.

L'ouïe est revenue, la névrite optique a rétrogradé, les exsudats rétiens se sont résorbés et l'acuité visuelle, au moins cliniquement, est revenue à la normale; la paralysie du facial et celle du spinal n'existe plus qu'à l'état d'ébauche.

Les seuls symptômes encore persistants sont le ptosis de l'œil droit, pourtant en voie d'amélioration, et la double immobilité pupillaire.

Le liquide céphalo-rachidien a repris sa limpidité normale, il est cependant peuplé de lymphocytes. La réaction de Wassermann persiste dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.

Sieskind a observé, dans le service de Wechselmann,

trois paralysies des péroniers survenues de huit à quinze jours après l'injection.

Rille en a signalé un quatrième cas.

Walterhofer (*Medizin. Klinik.*, 22 janvier 1912) cite le cas d'un jeune homme de 22 ans qui, après une injection de 50 centigrammes de salvarsan dans la région interscapulaire, sort de l'hôpital, puis y revient huit jours après avec un Wassermann négatif et les lésions cutanées guéries, mais présentant de la faiblesse et des troubles de la motilité du pied droit. Huit à douze jours plus tard, on constate une paralysie des péroniers droits sans réaction de dégénérescence.

IDENTIFICATION DES FAITS ANATOMO CLINIQUES CONTENUS DANS CES OBSERVATIONS

Si l'on examine ces observations, on constate dans beaucoup d'entre elles :

1° Des phénomènes dans la production desquels il est difficile de ne pas voir autre chose qu'une intoxication par l'arsénobenzol;

2° Des manifestations paralytiques dont le type clinique est très différent de celui des paralysies causées par l'arsenic métalloïdique et ne ressemble pas davantage aux phénomènes d'intoxication dus à l'arsenic organique et en particulier à l'arsénobenzol.

Rien, dans ces observations, ne rappelle la symptomatologie si particulière de la crise nitritoïde.

Il est plus difficile de différencier les neurorécidives précoces où le neurone supérieur est frappé, d'avec l'apoplexie séreuse. Celle-ci en effet donne lieu à des manifestations nerveuses non douteuses : crises épileptoïdes et coma.

On peut toutefois remarquer que :

1° L'apoplexie séreuse se présente sous la forme d'une congestion encéphalique diffuse, généralisée et on ne peut isoler chez le sujet, qui a des convulsions puis tombe dans le coma, des signes traduisant l'existence de lésions en foyer localisé.

2° Si la ponction lombaire est pratiquée, elle montre un liquide céphalorachidien hypertendu mais normal, clair, sans cellules (cas de Darier, 7 nov. 1912, *in* Soc. méd. hôp.).

3° A l'autopsie, on ne trouve pas de lésions syphilitiques du cerveau (ni microscopique, ni macroscopique), s'il y a des foyers hémorragiques, ils ne présentent pas de réaction cellulaire. On ne constate qu'une congestion intense qui a fait donner, par les auteurs allemands, à l'apoplexie séreuse, le nom « d'encéphalite hémorragique ».

En résumé, comme l'a dit Marschalko : « Stase, thrombose capillaire, hémorragie sans inflammation ».

Dans les cas de neurorécidives précoces où l'autopsie a pu être faite, on constate, en plus des altérations méningées déjà décelées par la ponction lombaire, des lésions en foyer ayant toutes les caractéristiques des lésions syphilitiques.

Westphal (*Berlin. Klin. Woch.*, 15 nov. 1910), cite le cas d'une femme tabétique, présentant d'ailleurs des paralysies de différents nerfs craniens, à laquelle on fit une injection de 40 centigrammes de salvarsan dans la fesse. Elle mourut douze heures après par paralysie aiguë du diaphragme. A l'autopsie, on constata des lésions de méningite syphilitique en plaque, à l'émergence des racines du phrénique.

D'autre part, dans les cas de neurorécidive précoce caractérisés par de la diplégie, de l'hémiplégie ou de la quadriplégie, on peut bien noter au début un état apoplecti-

forme mais les convulsions sont beaucoup plus rares que dans l'apoplexie séreuse et, de plus, il est manifeste qu'il existe des lésions ayant un siège déterminé et non plus un processus de congestion diffuse.

Bien qu'on puisse observer d'assez grandes variations au point de vue évolutif, on peut, d'une façon générale, concevoir l'apoplexie séreuse comme un accident suraigu dont l'aboutissant ordinaire est la mort; tandis que les neurorécidives précoces ont d'emblée l'allure de lésions chroniques et persistent, soit d'une façon définitive, soit tout au moins pendant un temps plus ou moins long.

La persistance, dans ce cas, de troubles nerveux dus à une altération localisée est encore à opposer aux rares cas d'apoplexie séreuse terminés par la guérison et chez lesquels aucune séquelle d'ordre paralytique n'a été notée.

Nous empruntons, à une communication de M. Langevin l'observation suivante qui nous paraît très démonstrative à cet égard.

OBSERVATION XIV

Apoplexie séreuse (Langevin). *Bull. Soc. méd. trop.*, 5 mai 1916.

L..., 25 ans, entre à l'hôpital le 28 septembre 1915, porteur d'un chancre induré de la verge et n'ayant subi aucun traitement spécifique.

Aucun antécédent morbide, sobre, mais très nerveux, très coléreux, ne supportant pas les observations.

Depuis son entrée, jusqu'au 21 octobre, le malade a reçu les cinq premiers jours de chaque semaine, une injection intraveineuse de cyanure de mercure (0 gr. 01), le sixième jour de chaque semaine, une injection intraveineuse de néosalvarsan à dose progressive (0,15, 0,30, 0,60), le septième jour, tout traitement est suspendu.

Le 21 octobre, il recevait sa quatrième piqûre de néosalvarsan (0,60), les urines étaient normales.

Le 22 octobre, courbature et défaut d'appétit.

Le 23 octobre, la fièvre apparaît: matin, 38°; soir, 38°8; légère céphalée, douleurs rhumatoïdes dans les membres inférieurs, vomissements bilieux, verdâtres, au début de la nuit.

Le 24 octobre, à la visite du matin, le malade se sent mieux, sa température est à 37°; il se lève, déjeune un peu, écrit une lettre.

Vers 2 heures, son camarade de chambre s'aperçoit que L... a de la difficulté à parler; alors éclate brusquement une crise épileptiforme avec secousses toniques et cloniques des quatre membres, écume à la bouche, morsure de la langue, mais sans cri initial ni miction involontaire.

L... a successivement trois crises à quelques minutes d'intervalle. A 3 heures, je l'examine: les pupilles, dilatées, ne réagissent pas à la lumière, le visage est cyanosé, la respiration stertoreuse, l'inconscience absolue; les membres sont tantôt dans le relâchement musculaire complet, tantôt en contracture.

La nuque est légèrement contracturée; les mâchoires serrées, les dents grincent. L'urine retirée à la sonde contient 0,30 d'albumine.

Je fais une saignée de 250 grammes; le malade paraît soulagé et demeure plus calme. On lui administre un lavement de deux litres d'eau bouillie, puis, toutes les heures, lentement, une injection rectale d'un quart de litre d'eau.

La température s'élève, atteint 39° à 9 heures; dans la nuit, à 3 heures, L... a une dernière crise épileptique légère.

Pendant toute la journée du 25 octobre, le malade est plongé dans le coma, couché en chien de fusil; il présente des alternatives de contracture et de relâchement musculaire, une inconscience absolue, de la carphologie, les pupilles, toujours dilatées, ne réagissent pas à la lumière; les réflexes patellaires sont légèrement exagérés, pas de Babinski. Respiration, 30; pouls régulier et fort à 85.

Les urines ne contiennent plus que des traces d'albumine.

La ponction lombaire en position assise donne 15 centimètres cubes d'un liquide clair eau de roche, sortant sous faible pression.

L'analyse faite immédiatement par le laboratoire d'armée montre que le liquide céphalo-rachidien ne présente

aucune réaction cellulaire. Il contient: urée: 0,34; albumine: 0,78.

Le malade, très agité, reçoit, vers 11 heures du matin, un lavement, contenant 8 grammes de chloral, qui le calme.

Du 26 au 28 octobre, le coma et l'inconscience de L... s'atténuent progressivement; les pupilles qui étaient dilatées, commencent à se rétrécir et à réagir à la lumière.

Les réflexes patellaires sont normaux; le pouls: 80 à 90 à la minute, est régulier et bien frappé.

Le 28 octobre apparaît une large ecchymose sous-conjonctivale de l'œil droit, le malade reprend un peu conscience; pouls: 84; température: matin, 36°7; soir, 37°3. Le 29 octobre, le malade a des hallucinations visuelles et auditives, il rêve, parle, pousse des cris et veut se lever; mais, dès qu'on l'interpelle, il reprend à peu près conscience et répond presque normalement.

Pendant trois jours, malgré chloral et bromure, l'agitation est telle qu'on doit le camisolier. La température remonte vers 38°2, le pouls à 100-120. Puis apparaissent des vésicules d'herpès sous la narine droite. La sudation est excessive, les urines peu abondantes mais normales. Comme le chloral et le bromure ne produisent plus d'effet, je les supprime et reviens aux lavements.

Le 1^{er} et 2 novembre, le calme reparait progressivement. L... dort bien, reprend conscience et a une convalescence normale; le traitement mercuriel a été repris et bien supporté.

Un dernier argument peut être encore tiré de l'influence du traitement arsenical dans l'un et l'autre cas.

Tandis que sa continuation est néfaste dans le cas d'accidents liés à la seule action du salvarsan, elle amène souvent la guérison ou tout au moins l'amélioration de ceux qui présentent le caractère de neurorécidives.

Dans le premier cas, les réactions fébriles et générales augmentent par la répétition des injections, elles persistent ou augmentent malgré l'amélioration des manifestations syphilitiques, malgré que la réaction de Wassermann dimi-

nue ou devienne négative. Le liquide céphalo-rachidien reste normal.

Dans le cas de neurorécidives, avec la répétition des doses, les phénomènes s'atténuent parallèlement à l'amélioration des symptômes de la syphilis. Tant que les réactions générales ont lieu, le Wassermann reste positif et le liquide céphalo-rachidien contient, d'une façon constante des lymphocytes (Milian).

RÉSERVES. — CAS D'INTERPRÉTATION DIFFICILE

1° *Méningoencéphalites aiguës*

Il est des cas, plus complexes, où l'on trouve à la fois des manifestations identiques à celles de l'apoplexie séreuse et des troubles qui paraissent dépendre d'une neuro-récidive telle que nous les avons définies.

L'observation qu'ont présentée à la Société de dermatologie et de syphiligraphie (4 janvier 1912) M. Balzer et Mlle Condat, rapporte un cas de ce genre; le résumé que nous en faisons ici mettra en relief le bien fondé de notre remarque.

OBSERVATION XV

(Résumée)

Méningoencéphalite mortelle consécutive à deux injections intraveineuses d'arséno-benzol (F- Balzer et Mlle Condat)

G..., 34 ans, employé de chemin de fer, entre, le 23 novembre à l'hôpital; il présentait, sur le côté droit du menton deux ulcérations suspectes datant de six semaines. La réaction de Wassermann est positive et huit jours après on

constate, sur l'amygdale droite, des plaques muqueuses; il n'y a pas de roséole.

L'examen général ne révèle rien d'anormal. Le cœur est sain. Pas d'albuminurie, aucun antécédent névropathique.

Le 24 novembre, première injection intraveineuse de 0,30 centigrammes d'arsénobenzol (préparé par M. Mouneyrat) dans 150 centimètres cubes de sérum stérilisé, avec la quantité nécessaire de soude pour obtenir le sel dissodique.

Quatre heures après l'injection, le malade a un frisson violent et des nausées. La température monte à 39°5 et ne retombe à la normale que le lendemain.

Etat général excellent. Les ulcérations se cicatrisent et sont à peine visibles le 1^{er} décembre. L'adénopathie a diminué. Pas d'albumine dans les urines. Cœur normal.

On peut noter l'absence de céphalée, de vertige et de troubles auriculaires, signes considérés comme avertisseurs du neurotropisme.

Deuxième injection le 1^{er} décembre, à la même dose, après diète lactée comme la première fois.

Le lendemain, le malade ayant passé une bonne nuit, ne se plaint que d'un peu d'anorexie.

La nuit du 2 au 3 décembre, le malade est très calme.

Le 3 décembre, le malade s'agite, délire, refuse de s'alimenter. Il est dans une demi-stupeur, ne répond pas et gémit sans accuser de souffrance localisée; une heure plus tard l'état est aggravé. On note du tremblement généralisé et un peu de raideur, de la mydriase, la pupille droite est plus dilatée que la gauche.

Les urines sont claires, assez abondantes et ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Dans l'après-midi, la perte de connaissance est complète. L'agitation augmente; selles fétides provoquées par deux lavements; perte involontaire d'une urine sans albumine. La nuit est relativement tranquille.

4 décembre. — L'agitation est très marquée; raideur du cou et du dos; contracture et carphologie; pas de Babinski; mydriase et inégalité pupillaire; impossibilité de la déglutition des liquides. Pouls à 112, température, 38°8. On administre 1 gr. 50 de théobromine. Pas de sucre, ni d'albumine dans les urines.

M. Ravaut fait une ponction lombaire. Liquide hyper-

tendu et clair. Très légère réaction cellulaire, trois ou quatre lymphocytes par champ d'objectif à immersion, forte réaction albumineuse. Wassermann positif.

M. Monneyrat y a trouvé une certaine quantité d'arsenic; le sang et les urines du malade en contiennent beaucoup plus. Après la ponction, la contracture s'atténue, la carphologie et la dysphagie persistent; les pupilles moins dilatées réagissent bien. Evacuation grâce à la sonde rectale, de matières grisâtres, mêlées de mucosités. Deux injection d'huile camphrée.

5 décembre. — Légère amélioration; le malade prend 15 grammes d'eau-de-vie allemande et 15 grammes de sirop de nerprun. Mictions involontaires. L'urine contient des traces d'albumine; pouls à 92; température à 38°6; la respiration est à 76.

Nouvelle ponction lombaire; réaction cellulaire abondante: 30 à 50 polynucléaires altérés par champ; forte réaction albumineuse.

Aussitôt que l'aiguille est retirée, le malade est pris de convulsions généralisées, surtout du côté droit, avec cyanose et mydriase. La crise dure longtemps, puis les pupilles se contractent et la respiration redevient normale; deux lavements ne ramènent rien.

Vers 2 heures, nouvelle crise épileptiforme, le coma devient plus profond, la sensibilité diminue, les réflexes disparaissent. Les pupilles sont en myosis, la température est à 38°8, le pouls à 120. Enfin, la respiration devient stertoreuse et la malade meurt à 10 h. 30.

La même incertitude existe en ce qui concerne une observation d'Almkvist publiée dans le *Munch. Med. Woch.*, 22 août 1911.

OBSERVATION XVI

(Résumée)

Homme de 32 ans, syphilis datant de six ans et déjà traitée pendant trois ans et demi par des injections d'huile grise en deux périodes. Neurasthénique et éthylique.

Reçoit 60 centigrammes de salvarsan en injection intraveineuse, meurt six jours après en présentant de l'albuminurie, des vomissements, du coma et tous les signes d'une hémiparésie gauche.

A l'autopsie, on constate les lésions de l'encéphalite hémorragique aiguë sans lésions toxiques des viscères.

2° Méningotropisme d'alarme

Les petits accidents auxquels Sicard a donné le nom de méningotropisme d'alarme et qui consistent essentiellement en céphalées, bourdonnements d'oreille et surdités passagères, sont difficilement rattachables dans certains cas au groupe des neurorécidives vraies.

Les exemples suivants montrent qu'ils peuvent être produits par l'arsénobenzol seul, indépendamment de toute syphilis antérieure.

Milian a publié, en novembre 1910, un cas de surdité survenu chez une femme, non syphilitique, qui avait reçu deux injections d'arsénobenzol; il est vrai que cette surdité ne dura que quatre jours.

Les phénomènes rapportés dans l'observation suivante sont d'une toute autre gravité.

OBSERVATION XVII

Surdité et vertigee provoqués par le 606 en l'absence de syphilis (Fage).
Soc. Méd. hop., 22 mars 1918).

G..., vient d'être soigné à Londres pour des accidents paludéens qui n'avaient que peu rétrocedé sous l'influence de la quinine.

Il reçoit, à huit jours d'intervalle, trois injections intraveineuses de 606 à 0,40 centigrammes (docteur Johnston).

Douze à quinze jours après la dernière injection, survinrent des bourdonnements, des bruissements auriculaires avec sensation vertigineuse et nauséuse (*un spécialiste ne trouva rien d'anormal au niveau de l'oreille externe et moyenne*).

Les symptômes rétrocedèrent avec une deuxième ponction lombaire; le liquide céphalo-rachidien n'était pas modifié au dire du malade et le Wassermann était négatif dans le sérum. G... n'avait d'ailleurs présenté aucune manifestation syphilitique.

Aujourd'hui, l'acuité auditive est devenue bonne; les sensations d'instabilité et de vertige ont à peu près disparu.

3° Polynévrites post-salvarsaniques

Quand il s'agit d'une neurorécidive précoce dans laquelle le neurone moteur périphérique est lésé, la différenciation des troubles paralytiques constatés, d'avec les névrites arsenicales est souvent peu aisée.

On remarquera cependant que, dans les paralysies arsenicales typiques, l'apparition des troubles est progressive, la paralysie est nettement du type polynévritique, il n'y a pas de troubles sphinctériens et le liquide céphalo-rachidien est normal.

Cependant, il est des cas où l'interprétation est difficile. La description faite par Duhot des névrites dans l'intoxication par le néosalvarsan montre qu'elles sont singulièrement voisines des névrites causées par l'arsenic métalloïdique.

« Quinze à vingt jours après la fin de la cure, surviennent des fourmillements puis des douleurs, dans les pieds et les mollets, accompagnées d'une sensation de froid et d'engourdissement; parfois la peau se tuméfie, devient

rouge, sèche, squameuse. Quand les accidents s'aggravent, des crampes et des phénomènes paralytiques surviennent, les réflexes tendineux sont supprimés, la vessie et le rectum respectés. Des accidents semblables peuvent survenir au niveau des mains, le malade laisse tomber les objets qu'il saisit entre ses doigts. Jamais il n'existe de troubles auditifs ni visuels. Jamais de troubles cérébraux ».

Bayet a publié un cas de paralysie incomplète des avant-bras, mains et doigts, avec parésie et atrophie d'un inter-osseux, sensibilité des nerfs à la pression et tuméfaction du médian chez une jeune femme atteinte de roséole et à laquelle en quatorze jours on fit 2 gr. 50 de salvarsan.

Le cas d'Abadie, Petges et Desqueyroux, que nous rapportons plus haut, peut également prêter à discussion.

Il n'est donc pas toujours aisé d'établir si les complications nerveuses qui apparaissent peu de temps après une injection sont d'ordre strictement toxique ou si elles constituent de véritables neurorécidives.

Toutefois, ces réserves faites, nous pensons que :

1° L'étude anatomoclinique des accidents nerveux précoces post-salvarsaniques permet de les diviser théoriquement en deux catégories distinctes, bien qu'il ne soit pas toujours facile d'établir pratiquement une pareille différenciation.

2° L'intoxication salvarsanique tient sous son unique dépendance des accidents qui paraissent surtout congestifs :

3° Il existe un groupe d'accidents nerveux précoces qui sont vraiment des neurorécidives car leur apparition paraît nécessiter la double action de l'arsénobenzol et de la syphilis.

II. — ACCIDENTS POST-SALVARSANIQUES TARDIFS

Neuro-récidives tardives survenant trois à dix mois après l'injection d'arsénobenzol

A. — LES FAITS CLINIQUES

Nous rapportons tout d'abord quelques observations de neurorécidives tardives dont trois sont inédites et dues à l'obligeance de M. le docteur Margarot.

OBSERVATION XVIII

(due à l'obligeance de M. le Docteur Margarot)

Paralysie faciale et vertige.

C..., 29 ans, menuisier, mobilisé dans un groupe d'aviation en août 1914, n'aurait jamais été malade avant la guerre. Otite moyenne en mars 1915, contracte la syphilis en mai 1916, traitement consistant en vingt piqûres de bioiodure, trois injections d'arsénobenzol en décembre 1916. Entre au Centre neurologique de X... le 4 mars, accuse de la céphalalgie et des vertiges, il a vomi.

Dans la nuit du 5 au 6, la céphalalgie augmente, ainsi que la sensation vertigineuse, des vomissements se produisent; au réveil, on constate une paralysie faciale du côté gauche.

Celle-ci présente tous les caractères d'une paralysie faciale du type périphérique avec signe de Charles Bell et de Négrot.

Une ponction lombaire donne comme pression du liquide 17 cm. d'eau (*mesurée au manomètre de Claude*). Lymphocytose, 21,9; albumine, 0,50 environ.

Le Wassermann est positif dans le sang. Les divers appareils sont normaux; la pression artérielle est normale: maxima, 12; minima, 8.

Traitement par des injections intramusculaires de biiodure de mercure, amélioration très rapide de la paralysie faciale.

Les injections de biiodure doivent être interrompues pendant une semaine à cause d'un abcès dentaire. Une ébauche de paralysie faciale se manifeste du côté opposé (épiphora, gêne des mouvements); le traitement est repris immédiatement, cette légère parésie rétrocede de suite.

OBSERVATION XIX

(due à l'obligeance de M. le Docteur Margarot)

Paralysie faciale et surdité

S..., 45 ans, carreleur, aucun renseignement spécial sur les antécédents héréditaires, n'aurait jamais été malade avant la guerre, mobilisé le 13 août 1914 dans un régiment du génie.

Le 10 mai 1916, chancre et adénite chancreuse.

Il prétend n'avoir jamais eu d'ulcération dans la bouche, de maux de tête, ni d'éruption cutanée. Il a cependant été traité par du biiodure et de l'arsénobenzol.

Il a reçu 71 injections de biiodure et de mai à août 1916, *onze injections d'arsénobenzol*; il rejoint le 4 septembre 1916 son régiment.

Vers le 6 ou le 8 octobre, il a éprouvé des vertiges et, quelques jours après, une vive douleur dans l'oreille droite.

S... dit avoir perçu des tintements et des sifflements qui ont rapidement disparu, tandis que le malade remarquait qu'il devenait de plus en plus sourd de l'oreille droite.

Il a constaté en même temps que les traits de la face étaient déviés du côté gauche, enfin S... entre au Centre neurologique de X..., le 23 octobre 1917.

On note une paralysie faciale du type périphérique, les traits sont déviés du côté gauche, le malade ne peut siffler, a de l'épiphora et présente les signes de Charles Bell et de Négrot.

La langue n'est pas déviée et il n'existe pas de paralysie du voile du palais.

Aucun trouble moteur du côté des membres, les réflexes tendineux et cutanés sont positifs; pas de trouble de la sensibilité à l'exception d'une douleur dans l'oreille droite se prolongeant le long du bord postérieur du maxillaire.

Organes des sens: pas de troubles de la sensibilité gustative, diplopie sans strabisme apparent; à certains moments cependant le globe oculaire droit est dévié en dedans.

Nystagmus à l'occasion des mouvements du globe.

Pupilles: la droite est plus petite que la gauche; elles réagissent toutes deux à la lumière.

Oreilles: surdité, épreuve de Rinn positive, *l'assourdissement de l'oreille gauche cause une élévation de la voix*. Les épreuves labyrinthiques indiquent l'existence d'une altération vestibulaire.

Ponction lombaire le 25 octobre:

Pression: 24 centimètres d'eau.

Albumine: 0,25.

Lymphocytose: plus de 50 lymphocytes par millimètre cube.

Réaction de Wassermann: positive dans le liquide céphalo-rachidien et le sang.

Pression artérielle: maxima: 13,8, rien aux autres appareils.

On fait un traitement mercuriel intensif. Le 18 novembre, le malade commence à entendre de l'oreille droite, la paralysie faciale est très améliorée. La ponction lombaire indique:

Pression: 22 centimètres d'eau.

Albumine: 0,28.

Lymphocytose: 3 éléments par millimètre cube.

La réaction de Wassermann reste positive dans le sang.

OBSERVATION XX

(Due à l'obligeance de M. le Docteur Margat)

Paresie faciale et surdité (séquelles d'une neuro récidive)

F..., 25 ans, employé de chemin de fer, est envoyé au Centre neurologique pour paralysie faciale gauche. Cette

paralysie serait apparue subitement depuis six ans; deux ou trois mois après un traitement par le 606.

Depuis l'époque de l'apparition de la paralysie, il a subi des traitements intensifs par le mercure, un traitement récent n'aurait amené, pas plus que les précédents, d'amélioration.

On constate une paralysie faciale gauche qui présente les caractères d'une paralysie du type périphérique.

Il existe un peu de spasme du même côté et un certain degré d'atrophie musculaire.

Toutefois, lorsque l'on commande au malade de fermer les yeux, l'œil gauche reste largement ouvert, mais le globe oculaire n'est pas dévié en haut. On pratique d'autres épreuves qui ont la même signification que la précédente et permettent de conclure que s'il existe un très léger degré de parésie faciale, dû à une lésion ancienne, l'existence d'une paralysie complète ne s'explique que par un phénomène pithiatique surajouté.

La contractilité électrique des muscles est d'ailleurs normale; on fait une séance de psychothérapie qui fait disparaître la paralysie faciale. On constate alors simplement les séquelles que nous avons déjà notées et qui sont, elles, caractéristiques de la réalité d'une paralysie faciale ancienne. Ce sujet accuse en même temps une surdité complète de l'oreille droite.

L'examen auriculaire, pratiqué par M. Weil, montre qu'il existe une surdité complète par névrite de la huitième paire gauche.

Abolition complète du nystagmus calorique, absence d'inclination et de nystagmus galvanique, affaiblissement considérable des réactions giratoires. Faux Rinn négatif, absence du réflexe cochléopalpébral et assourdissement négatif. Assourdissement total par assourdissement de l'oreille droite, réactions pupillaires normales, réflexes tendineux positifs.

Ponction lombaire:

Pression: 22 centimètres d'eau.

Albumine: 0,28.

Pas de lymphocytose.

Réaction de Wassermann faiblement positive dans le sang.

OBSERVATION XXI

Accident nerveux d'origine méningée à type de névralgie intercostale
après le salvarsan (Paul Ravaut)

B..., 31 ans, contracte la syphilis en janvier 1911, a eu un chancre, une roséole et a reçu neuf injections d'un sel mercuriel, puis a pris quelques pilules.

Le 19 juillet 1911, vient consulter pour des plaques récidivantes et hypertrophiques de la luvette, du voile du palais et des amygdales. Aucun symptôme anormal n'attire l'attention vers le système nerveux. La réaction de Wassermann est positive.

Il reçoit:

Le 31 juillet: 0,30 de salvarsan.

Le 4 août: 0,40

Le 8 août: 0,50

Le 14 août: 0,60.

Pendant le mois de septembre, il reçoit en outre quinze injections intraveineuses de 0,01 de cyanure de mercure. Dès la première piqure de salvarsan, les plaques se cicatrisent. Les injections étaient bien supportées sauf qu'après chacune d'elles, le malade s'était plaint de céphalée; la température n'a pas été prise.

Il repart en Angleterre et m'écrit qu'en novembre il a souffert de maux de tête assez forts.

En mai 1912, la céphalée persiste toujours.

Le 6 novembre 1912, il revient me consulter, se plaignant d'une douleur dans le côté gauche du thorax, s'exacerbant le soir et durant toute la nuit, assez vive pour l'empêcher de dormir. Elle a commencé, il y a un mois et résiste à tous les traitements. Il s'agit d'une névralgie intercostale typique dont le point le plus sensible est au niveau des apophyses transverses des dernières vertèbres dorsales; pas de troubles de la sensibilité, aucun signe apparent de syphilis. Le malade est amaigri et déprimé.

Pensant à l'origine syphilitique de cette névralgie et surtout à une radiculite par méningite, je fais une ponction lombaire le 7 novembre 1912. Voici les résultats:

Hypertension considérable du liquide céphalo-rachidien ;
Réaction cellulaire très abondante, sur la lame presque tous les éléments se touchent. Ce sont des gros lymphocytes en majorité ; quelques polynucléaires et des cellules à type plasmatazellen.

Réaction des albumines : très abondante.

Réaction de Wassermann : positive (docteur Vincent).

C'était donc une méningite chronique syphilitique tenant sous sa dépendance cette radiculite.

La douleur diminua sous l'influence de la ponction ; puis des injections intraveineuses d'énésol furent pratiquées chaque jour à la dose de 3 centimètres cubes.

Le 19 janvier 1913, la douleur a complètement disparu, après trente piqûres d'énésol. La réaction de Wassermann du sang est négative, mais le résultat de la ponction lombaire est le même qu'en novembre.

Le malade part à la fin du mois de janvier et j'apprends par lettre que, depuis quelque temps, la douleur réapparaît ; il se plaint en outre d'une faiblesse de la jambe droite et d'une plaque d'anesthésie au niveau de la face externe de la cuisse gauche.

Le processus méningé n'est donc pas éteint.

B. — CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES GÉNÉRALES ET SPÉCIALES

Les neurorécidives tardives dont nous venons de voir quelques exemples sont beaucoup plus importantes que les neurorécidives précoces.

Leur fréquence est beaucoup plus grande et d'autre part elles ont une physionomie clinique plus spéciale.

Tandis que les neurorécidives précoces consistent en manifestations très variables, sans aucune régularité de siège ou d'évolution et peut-être même différentes entre elles par la nature intime des lésions, les neurorécidives tardives forment un tout clinique plus homogène et par sa symptomatologie et par son évolution.

D'une façon générale, le début de leur évolution se place entre le troisième et le dixième mois qui suivent le traitement.

Le début peut se faire d'une manière brutale par l'apparition d'une surdité unilatérale ou d'une paralysie faciale.

Mais, en général, la paralysie de la neurorécidive ne s'installe qu'après une période prodromique de plus ou moins longue durée.

Les prodromes, si on les analyse attentivement, apparaissent comme la traduction d'une méningite syphilitique atténuée.

Elle est, comme toujours, caractérisée par une céphalée dont l'intensité peut être très considérable. Cette céphalée est continue avec des exacerbations nocturnes, tantôt elle est généralisée à toute la tête, tantôt elle prédomine d'un côté; dans quelques cas, on a vu les phénomènes paralytiques apparaître du côté où la douleur était maxima, mais il ne faut pas voir dans cette succession de faits une règle absolue.

En même temps, le malade accuse des sensations souvent bizarres le long de la colonne vertébrale et dans les membres, il ressent un malaise indéfinissable.

Dans certains cas, le malade manifeste une légère excitation et parfois présente un peu d'euphorie.

Chez d'autres sujets, au contraire, l'abattement domine, ils sont accablés, incapables du moindre effort.

Si l'on pratique à ce moment un examen objectif, il est possible de recueillir un minimum de signes.

Un peu de raideur de la nuque ou de paresse pupillaire ne se manifeste que dans les formes graves mais, si l'on pratique la ponction lombaire, l'hyperalbuminose et la lymphocytose du liquide céphalo-rachidien ne permettent

pas de mettre en doute l'existence d'une méningite syphilitique en évolution.

Il s'agit là de ce que Sicard appelle le « méningotropisme latent » et Ravaut « la rechute histologique ». Il est à remarquer que cette réaction méningée peut être, dans les cas de neurorécidives d'une intensité suprenante; Lévy-Bing, Duroeu et Dogny ont noté, chez un de leurs malades, 210 éléments à la cellule de Nageotte. Dans l'observation que nous rapportons, Ravaut a constaté que les éléments cellulaires se touchaient sur la lame.

Cette pléiocytose résiste en général longtemps au traitement. La réaction de Wassermann ne serait pas toujours positive à cette période.

Les accidents peuvent ne pas dépasser ce stade, surtout si une thérapeutique opportune intervient. A ce point de vue, et bien que cette notion soit plus à sa place dans le chapitre de thérapeutique, nous croyons devoir rappeler que, dans la syphilis, on doit, selon la formule de Ravaut, examiner le liquide céphalo-rachidien des malades aux diverses périodes de la maladie. C'est la constatation de modifications chimiques et cytologiques qui permet de poser des indications thérapeutiques formelles alors que la symptomatologie clinique est encore incertaine et inexistante.

Après la phase prodromique dont nous venons d'esquisser les principaux traits, mais aussi quelquefois sans que l'attention du malade soit attirée par le moindre malaise apparaissent les phénomènes paralytiques qui caractérisent les neurorécidives.

Presque toujours la paralysie porte sur un ou plusieurs des nerfs craniens.

D'après Benario, on observe, par ordre de fréquence, l'atteinte de l'auditif dans 44,5 p. 100 des cas, de l'optique

dans 30,2 p. 100, du moteur oculaire dans 7,4, du facial dans 7 p. 100 des cas sur un total de 210 cas.

D'autre part, Rigaud notait, en 1914, sur 39 cas de paralysie des nerfs craniens par neurorécidive, quinze fois l'association du facial et de l'auditif.

La plupart des observations que nous avons pu recueillir, montrent qu'il est exceptionnel d'observer des neuro-récidives monosymptomatiques ; presque toujours, il se fait une association entre diverses paires craniennes et l'association est surtout fréquente entre les sixième, septième et huitième paires.

La paralysie est en général unilatérale, il n'est pas rare toutefois de voir apparaître une légère paralysie du même type du côté opposé.

Nous étudierons rapidement les manifestations cliniques traduisant l'atteinte des différentes paires.

La lésion de la première paire donne lieu à des manifestations subjectives variables, les malades accusent tantôt un simple trouble de la vue, tantôt une cécité plus ou moins complète ; d'où cette règle absolue en matière de neuro-récidive de faire un examen ophtalmoscopique.

On peut trouver des aspects très variables depuis la simple congestion jusqu'à la stase de la papille, des lésions de névrite optique, de neurorétinite, de rétinite.

Les paralysies oculaires portent rarement sur la troisième et quatrième paires, elles se traduisent alors par de la diplopie, du ptosis, du strabisme, des troubles pupillaires ; le plus souvent il s'agit d'une paralysie de la sixième paire avec strabisme interne du côté correspondant.

Les lésions de l'auditif constituent, d'après Benario 35 p. 100 des **neurorécidives**.

On peut décrire pour les neurorécidives auditives, comme pour les manifestations syphilitiques ordinaires, des formes purement otiques dues à la localisation du processus sur le labyrinthe, le nerf auditif, les noyaux protubérantiels et des formes associées où les manifestations otiques se présentent en même temps que les signes d'autres paralysies basales.

Certains auteurs ont prétendu que les neurorécidives acoustiques post-salvarsaniques se distinguaient des accidents du même ordre dus à la seule syphilis par le fait que les paralysies vestibulaires existaient dans les neurorécidives indépendamment de toute atteinte du nerf cochléaire (O. Meyer, Urbanschitch). Cette notion est fortement discutée (Rigaud).

Dubreuil et Petges signalent des paralysies faciales, la névralgie du trijumeau serait plus rare. La localisation de la neurorécidive au pneumogastrique peut entraîner la mort par asphyxie.

Les paralysies d'autres nerfs que les nerfs craniens sont très rares. Ravaut a signalé une névralgie intercostale, Sainz de Aja un zona.

Un syndrome méningé, d'une importance variable, est à peu près constant dans les neurorécidives tardives; il est identique à celui qui marque la phase prodromique mais peut présenter une intensité considérable et donner lieu à des manifestations cliniques alarmantes, accompagnant les paralysies. Dans ce cas, la céphalée s'exagère, le malade présente de l'asthénie, de la somnolence, parfois de la stupeur ou du coma. Les vomissements et la constipation sont de règle, les convulsions ne sont pas rares. La ponction lombaire met en évidence, dans ces cas, une réaction méningée considérable; la pression du liquide céphalo-rachi-

dien est très forte, son aspect est parfois trouble. Le nombre d'éléments par millimètre cube dépasse habituellement 50, il peut atteindre 300, 500 et même 2.000 (Assman, Dreyfus). On compte quelques polynucléaires, la porportion des grands mononucléaires est très élevée, il y a une hyperalbuminose considérable et le résultat du Wassermann est alors positif.

CHAPITRE IV

PATHOGENIE

L'apparition des neurorécidives après les injections d'arsénobenzol a provoqué la naissance de nombreuses théories qui essaient d'expliquer le mécanisme de leur production.

Leur étude anatomoclinique nous a déjà permis de les distinguer des manifestations purement toxiques que l'on observe parfois. Nous avons vu que leurs caractères cliniques généraux permettent de les séparer des phénomènes d'intoxication arsenicale (*qu'il s'agisse des accidents nerveux, depuis longtemps connus, que cause l'arsenic métalloïdique, des troubles, plus récemment signalés, provoqués par les arsenicaux organiques ou enfin de ceux qui paraissent propres à l'action spéciale des arsénobenzols*).

La différenciation anatomoclinique entre les neurorécidives d'une part, la crise nitritoïde et l'apoplexie séreuse de l'autre, nous dispense d'insister davantage sur la pathogénie de ces dernières; elles sont d'ailleurs en dehors des limites de notre travail.

Nous laisserons par conséquent de côté toutes les hypothèses qui ont été formulées à leur sujet (*erreur de technique, dilution insuffisante de l'arsénobenzol, alcalinisation incomplète, présence de bactérioprotéines ayant pour ori-*

gine les cadavres de microorganismes contenus dans l'eau distillée ancienne (Weschselman, Yakimoff, Almkvist, Gonder, Ehrlich), présence de silicates, de sels plombiques, provenant du verre ou des appareils de distillation (Sicard), altération de l'arsénobenzol, idiosyncrasie, phénomènes anaphylactiques (1), formation d'un para 606 (Milian), etc.)

A l'heure actuelle, il est bien établi que si certaines des causes précédentes sont parfois réalisées, les arsénobenzols les plus purs et les mieux administrés sont susceptibles de donner lieu à des accidents dont, les uns sont purement toxiques, les autres, plus complexes, constituent le groupe des neurorécidives.

Les premiers accidents étant laissés de côté, il nous reste à chercher comment on peut interpréter les derniers.

Faut-il également les rattacher à l'intoxication arsenicale, doit-on voir en eux des manifestations liées à la seule évolution de la syphilis ou, plus vraisemblablement, ne sont-elles pas sous la double dépendance du traitement arsenical et de l'infection.

I. — PREMIER GROUPE DE THÉORIE

Les accidents sont dus uniquement à l'action toxique des arsénobenzols.

Diverses théories, très voisines les unes des autres, mais ayant comme point commun cette idée que la préparation

(1) Les phénomènes congestifs, cutanés et muqueux, avec élévation de la température, nausées, vomissements, agitation se produisant du deuxième au cinquième jour après la deuxième injection, ont été considérés par divers auteurs, et en particulier par Ravaut, comme de nature anaphylactique.

arsenicale est seule en cause, ont été soutenues par Gaucher, Lévy-Bing, Fayr, Nicolas et Moutot, Finger, Eliasberg.

Gaucher et Finger, en particulier, se basant sur des expériences faites sur les lapins chez lesquels on a pu réaliser des hémorragies cérébroméningées par intoxication arsenicale, admettent que les accidents observés sont dus uniquement à l'emploi du salvarsan. Il est possible, et nous avons signalé le fait, que certains accidents encéphaloméningés ou myéloméningés considérés et publiés comme des neurorécidives, soient en réalité d'origine purement toxique.

Nous avons vu en particulier, dans le cas du malade de Balzer et Mlle Condat, qu'il était difficile de savoir au juste s'il s'agissait d'une apoplexie séreuse ou d'une inflammation méningoencéphalique à laquelle la syphilis n'aurait pas été étrangère. De même, certaines observations de névrites, telles que celles que signalent Trømmer et Albano, Abadie, Petges et Desqueyroux, présentent des caractères qui les rapprochent assez des névrites arsenicales.

Nous pensons que ces réserves faites, pour un nombre de cas d'ailleurs très limité, les manifestations cliniques habituelles des neurorécidives sont tout à fait différentes de celles des paralysies arsenicales.

Mais on a remarqué, avec juste raison, que les arsenicaux organiques déterminent des lésions très différentes de celle provoquée par l'arsenic métalloïdique (Danlos) et l'on peut même dire qu'il y a presque autant de types d'intoxication arsenicale que de composés arsenicaux organiques différents.

Alors que l'arsenic inorganique donne lieu à des paralysies atrophiques des nerfs périphériques avec des troubles sensitifs et trophiques (kératoses palmaires et plantaires,

altération des ongles, mélanodermies) et ne touche qu'exceptionnellement les organes des sens. L'atoxyl et l'arsacétine donnent habituellement lieu à une atrophie optique qui, d'après Lapersonne, Coutela, Sulzer et Abadie, Rochon Duvigneau, Gérone et Gutman, Tobias, ne ressemble guère à la névrite optique salvarsanique.

On pourrait, par suite, prétendre que les différences signalées entre les neurorécidives et les paralysies arsenicales sont uniquement fonction de la forme spéciale sous laquelle l'arsenic se trouve dans le salvarsan. Celui-ci serait un produit neurotoxique frappant avec prédilection les nerfs craniens. Il s'agirait là de localisations électives telles qu'on les observe avec les divers poisons du système nerveux.

Pour Moupeyrat, le neurotropisme s'expliquerait par l'affinité que le salvarsan possède, à cause de ses deux groupements basiques, pour les composés nucléiniques des cellules nerveuses. (*In vitro*, en effet, le salvarsan se fixe sur la substance nerveuse).

Posé sous cette forme le problème devient très difficile à résoudre pour ce qui est des neurorécidives précoces et, nous devons reconnaître que, en ce qui concerne ces dernières, si le rôle de l'arsenic n'est pas exclusif, il paraît du moins très important. Quant aux neurorécidives tardives elles ne peuvent en aucun cas s'expliquer par des phénomènes purement toxiques d'origine médicamenteuse.

Le caractère clinique des neurorécidives tardives, leur similitude absolue avec les accidents du même type qui surviennent chez les syphilitiques non traités ou soumis à la médication mercurielle, la constance d'une réaction méningée intense, à la fois cytologique et chimique, tout démontre leur nature syphilitique.

Le rôle de la syphilis dans leur genèse est certain ; est-il exclusif ?

Si certains ennemis des arsénobenzols n'ont eu que trop de tendance à attribuer au seul arsenic la totalité des accidents, un grand nombre des partisans du 606 ont manifesté la tendance contraire.

Pour eux, les neurorécidives sont entièrement d'origine syphilitique et, loin d'être la conséquence de l'injection de salvarsan, elles témoignent au contraire d'un traitement insuffisant.

II. — DEUXIÈME GROUPE DE THÉORIES

La syphilis, à elle seule, détermine la neurorécidive.

Les partisans de cette théorie font remarquer que, bien avant le traitement par le 606, des accidents absolument identiques ont été signalés et parmi eux, de nombreuses complications nerveuses. Ils disent que l'attention spéciale que l'on a portée à l'étude de l'évolution de la syphilis traitée par les arsénobenzols a peut-être fait exagérer leur importance.

Mais les arguments que ces syphiligraphes apportent, ne consistent pas seulement en comparaisons de statistiques, on aurait trop vite fait d'en démontrer le peu de fondement.

Comment en effet tirer une conclusion de la comparaison des chiffres des observations antérieures, faites à une autre époque, à la lumière d'idées médicales différentes par des médecins généraux, avec les chiffres recueillis par des spécialistes particulièrement attentifs aux manifestations neuroméningées et pratiquant la ponction lombaire ?

Aussi les partisans de l'origine purement syphilitique de

la neurorécidive tirent-ils leurs principaux arguments de l'identité clinique qui existe entre les accidents de la syphilis secondaire non traitée par l'arsénobenzol et les neuro-récidives tardives.

Même date d'apparition à partir du début de la syphilis, mêmes modifications chimiques et cytologiques du liquide céphalo-rachidien, réaction de Wassermann en général positive, ils ont tous les caractères communs.

Rigaud s'est particulièrement attaché à prouver la parfaite identité des neurorécidives et des accidents syphilitiques spontanés pour ce qui est des nerfs craniens; il montre en particulier que la proportion de la paralysie associée du facial et de l'auditif est la même dans les deux cas.

Mais, d'autre part, Milian fait remarquer que, sur les cinquante mille injections d'arsénobenzol et novarsénobenzol de sa pratique depuis 1910 il n'a pas observé un seul cas de neurorécidive tardive à type de paraplégie et il rappelle la fréquence de celle-ci au cours même de la première année dans la syphilis non traitée.

Ce fait appelle une première constatation:

Les statistiques publiées par les différents auteurs n'ont envisagé que d'une façon globale les différents cas d'accidents survenus soit après traitement par le salvarsan, soit en dehors de ce traitement.

On a prétendu que le nombre des surdités et des paralysies faciales des sujets traités par les arsénobenzols n'était pas supérieur au nombre des accidents de même ordre survenus chez les syphilitiques non traités ou traités par le mercure. Or, les faits nous démontrent (et l'exemple de Milian est à retenir à ce point de vue) que, après le traitement par les arsénobenzols, seules les manifestations nerveuses du type des précédentes apparaissent alors que

certaines autres, comme la paraplégie, pourtant fréquente dans la syphilis, n'existent pour ainsi dire plus.

Ehrlich pour expliquer cette fréquence spéciale des récidives au niveau des nerfs craniens se sert d'une ingénieuse hypothèse: il pense que, par suite des dispositions anatomiques défavorables (*passage des nerfs dans des canaux étroits où il sont mal irrigués*), les tréponèmes cantonnés en ces points, échappent à la stérilisation par le salvarsan et forment des nids virulents où ils pullulent quand l'élimination du salvarsan leur rend un milieu favorable.

On pourrait encore admettre avec Wechsleman, que les foyers syphilitiques étant le siège d'endartérite et de thromboses et se composant de tissus néoformés et mal irrigués, sont impénétrables au salvarsan et constituent des centres de résistance pour le tréponème qui s'y multiplie ensuite et cause la neurorécidive.

Ce sont là des vues de l'esprit qui cadrent assez bien avec notre remarque au sujet des paraplégies et des paralysies du type facial auditif, mais qui deviennent tout à fait insuffisantes pour expliquer certains faits qui nous restent à préciser.

Un examen plus attentif des observations de neurorécidives permet de se rendre compte que les partisans trop exclusifs de l'origine uniquement syphilitique des neurorécidives ont laissé dans l'ombre des faits cependant importants.

Les accidents neuroméningés sont réellement plus fréquents depuis l'emploi du salvarsan, Ravaut compte, à la période secondaire, 67 p. 100 de réactions neuroméningées dans sa statistique ancienne, et 84,4 p. 100, depuis le 606. Les chiffres donnés par Bayet et par Renault sont comparables aux siens; de plus, d'après les mêmes auteurs, les accidents surviennent d'une manière plus précoce.

Enfin, si le traitement par l'arsénobenzol améliore certaines neurorécidives, il est sans effet sur d'autres (Finger).

La recherche de l'arsenic dans le liquide céphalo-rachidien a été positive dans beaucoup de cas alors même qu'il s'agissait de neurorécidives tardives. (*Desmolières en a trouvé des traces nettes trois et onze mois après la dernière injection de 606*).

L'hypothèse qui devient la plus vraisemblable en ce qui concerne les neurorécidives est, dès lors, celle d'une action combinée de la syphilis et du 606.

III. — GROUPE DE THÉORIES EXPLIQUANT LES NEURORÉCIDIVES PAR LA DOUBLE ACTION DES ARSÉNOBENZOLS ET DE LA SYPHILIS.

On peut considérer que la syphilis et le salvarsan sont deux poisons pour le système nerveux et que chacun agit pour son propre compte. Cette hypothèse, par trop simpliste, donne mal la raison de faits en somme très spéciaux.

Deux hypothèses principales ont été formulées :

1° Les arsénobenzols réveillent ou accélèrent l'évolution d'une lésion neuroméningée syphilitique déjà existante ;

2° Les arsénobenzols sensibilisent les tissus nerveux à l'action du tréponème.

D'après Jeanselme et Chevalier « d'emblée ou presque d'emblée, lors de la première dissémination des spirochètes dans l'organisme, la méningopathie est constituée ». Une céphalée, une diplopie passagère ont pu, dans quelques cas, être relevées antérieurement au traitement.

Des travaux récents de Ch. Audry et Lavau ont mis en

évidence l'existence d'une *méningite préroséolique* dans deux tiers des cas. Ravaut avait déjà signalé deux fois sur sept de l'hyperalbuminose chez les porteurs de chancre. Cette méningite persiste après le traitement, plus ou moins modifiée par lui ; il peut, dans certains cas, accélérer son évolution.

Ravaut et Cain estiment qu'un rôle important est dévolu aux lésions anciennes du système nerveux dans la localisation des accidents post-salvarsaniques.

Milian pense qu'il s'agit là d'un phénomène analogue, sinon identique à la réaction d'Herxheimer. (*On sait qu'on désigne sous ce nom une réaction inflammatoire se produisant dans les tissus où le tréponème se trouve en activité quand on introduit dans l'organisme infecté un médicament spirillicide tel que le mercure ou le salvarsan*). D'une façon générale, on pense que la destruction massive et brusque d'un grand nombre de tréponèmes, met en liberté une quantité considérable d'endotoxines déterminant sur place les lésions inflammatoires en question.

Il en résulte, au point de vue clinique, une exagération des symptômes constatés. Un chancre, une roséole, des plaques muqueuses en voie de disparition reprennent leur apparence première, parfois même sont plus marquées qu'au début, mais cette recrudescence ne dure pas et la guérison de ces manifestations se fait assez rapidement.

La même réaction peut donner lieu à des phénomènes généraux et à des réactions viscérales plus difficiles à interpréter puisque moins tangibles que les manifestations cutanées.

Nous rappellerons simplement, le fait, actuellement bien connu de l'exacerbation de l'ictère avec augmentation de volume du foie dans les hépatites syphilitiques ; ou encore

l'apparition d'un ictère, venant après l'injection d'arsénobenzol décéler l'existence d'une hépatite syphilitique.

En ce qui concerne le système nerveux des faits analogues ont été notés, en particulier pour les nerfs craniens.

L'auditif et le facial cheminent dans l'étroit canal osseux qui constitue l'aqueduc de Fallope; on comprend fort bien que, sous l'influence d'une réaction congestive, telle que la réaction d'Herxheimer, ces nerfs, augmentant de volume, soient étranglés par les parois inextensibles du canal qui les contient et perdent leur conductibilité.

La réaction d'Herxheimer explique donc certains accidents qui se présentent avec le caractère des neurorécidives telles que nous les avons définies. Elles exigent pour se produire une altération syphilitique au niveau de l'organe où elle se produira. L'observation déjà citée plus haut où Westphal rapporte le cas d'une tabétique qui mourut par paralysie aiguë du diaphragme douze heures après avoir reçu une injection de salvarsan et chez laquelle on constata une plaque de méningite syphilitique à l'émergence du phrénique est tout à fait démonstrative.

Milian cite le cas d'un malade de 48 ans, atteint de vertiges, ne présentant aucun antécédent syphilitique et chez lequel la réaction de Wassermann avait été négative.

Cinq injections de 606 amenèrent la disparition du vertige auriculaire en même temps qu'elles réactivaient le Wassermann. Le traitement s'accompagna au début d'une violente réaction d'Herxheimer dont l'effet, sur le nerf auditif déjà lésé, causa une surdité complète accompagnée de vomissements.

Si certaines neurorécidives précoces peuvent s'expliquer par la réaction d'Herxheimer, il est difficile d'étendre cette explication aux neurorécidives tardives qui n'arrivent que plusieurs mois après l'emploi du salvarsan.

Faut-il alors admettre l'hypothèse inverse et conclure à la sensibilisation des méninges par le salvarsan, suivie d'une méningite syphilitique dès que le tréponème qui recommence à se multiplier, attaque ce lieu de moindre résistance.

Plusieurs auteurs ont admis une neurotropisme spécial du 606.

Pour Gérone et Gutman, le neurotropisme serait direct, le salvarsan traumatisant les méninges diminuerait leur résistance et les transformerait en un point d'appel pour les spirochètes.

Sicard admet un neuroméningotropisme indirect :

Par son action parasiticide énergique, le 606 met en liberté de nombreuses endotoxines qui vont léser les méninges et y préparer le développement ultérieur du tréponème.

Ravaut s'élève contre cette théorie et pense que si les endotoxines sont mises en liberté, leur action neurotoxique est discutable.

Il est cependant vraisemblable que la libération d'une considérable quantité d'endotoxines ne constitue pas un phénomène négligeable.

En présence de ces diverses théories, il est difficile de porter une conclusion pathogénique précise et définitive, il nous paraît toutefois que le mécanisme des faits groupés sous le nom de neuréorécidives n'est pas univoque.

Certaines semblent dépendre d'une façon plus directe de l'intoxication arsenicale ou d'une réaction d'Herscheimer méningée; nous pensons que les accidents tardifs s'expliquent surtout par la persistance au niveau des méninges de foyers isolés de spirochètes échappés à l'arsénobenzol et qui y pulluleront ultérieurement, soit par suite d'une sensibilisation des centres par l'arsenic, soit par suite de la disparition des réactions immunisantes de l'organisme sous

l'influence d'un traitement salvarsanique intensif, mais non poursuivi (Génnerich) (1).

Quoi qu'il en soit « aucune neurorécidive n'est possible s'il n'existe au niveau du système nerveux un spirochète virulent ».

Cette notion, la seule précise que nous puissions dégager d'un amas de théories contradictoires, est en même temps la plus importante; le médecin ne devra jamais la perdre de vue dans le traitement de la syphilis.

(1) Salbrazès, Bayet, Ravaut et Cain admettent que la stérilisation incomplète de l'organisme par le salvarsan est poussée assez loin pour que celui-ci perde le bénéfice de ses réactions d'immunité spontanée vis à vis de l'infection et se trouve aussi désarmé qu'il l'était à la période du chancre quand les tréponèmes persistant au niveau des méninges reprennent leur évolution.

DIAGNOSTIC

Notre seule préoccupation, jusqu'à présent, a été de distinguer les neurorécidives telles que nous les avons caractérisées, des accidents toxiques purs, dus au salvarsan.

Nous ne pensons pas qu'il soit nécessaire d'insister longuement sur les erreurs qui peuvent être commises dans certains cas, soit par suite d'un accident venant simuler la neurorécidive, soit quand le caractère véritable de la neurorécidive est méconnu.

On a pu croire à l'existence de neurorécidives dans quelques cas d'urémie nerveuse, de coma diabétique; l'hystérie elle-même, chez un sujet impressionnable peut entraîner l'apparition de phénomènes susceptibles de donner le change.

La peur du 606 ne doit pas faire commettre de semblables *bévue*s.

Un second groupe d'erreur est plus fâcheux encore: le fait de ne pas reconnaître l'existence d'une neurorécidive peut avoir de graves conséquences pour le malade, par suite de la non continuation du traitement antisypilitique.

D'une façon générale, une analyse minutieuse des manifestations cliniques, jointe au résultat de ponctions lombaires systématiquement pratiquées et à une anamnèse rigoureuse, permettront de porter un diagnostic exact.

EVOLUTION ET PRONOSTIC

Ce que nous savons de l'évolution des neurorécidives permet de tirer quelques brèves conclusions à l'égard du pronostic.

Les neurorécidives précoces sont habituellement les plus graves; il s'agit de lésions encéphaliques souvent définitives, donnant lieu à des paralysies de toute une moitié du corps ou même des quatre membres; elles sont d'autre part peu accessibles au traitement, la mort en est, dans de nombreux cas, la conséquence.

Les neurorécidives tardives ont un pronostic moins redoutable, certaines même guérissent spontanément.

Chez elles, le traitement mercuriel ou arsenical fait souvent merveille.

Parfois, cependant, elles laissent des séquelles définitives; le plus souvent il s'agit de surdité par lésion du nerf acoustique.

D'une façon générale, on peut poser les règles suivantes:

L'évolution ultérieure des neurorécidives tardives dépend évidemment de leur intensité mais elle varie aussi selon les formes qu'elles ont affectées et l'on peut dire que:

Quand les phénomènes paralytiques se sont portés sur

la musculature oculaire et le facial et que la réaction méningée a été d'intensité moyenne, le traitement mercuriel, fait à temps, amène presque toujours la guérison.

Au contraire, si l'on a affaire à une lésion de la première et de la huitième paires, se traduisant par de la cécité, de la surdité et des troubles de l'équilibration, l'incurabilité est fréquente. Dans la paralysie de la huitième paire, on constate souvent la disparition par correction psychique des phénomènes subjectifs que cause la lésion du nerf vestibulaire mais, en général, la surdité persiste et on ne connaît que de rares cas de guérison.

Quand les paralysies étaient accompagnées d'une lymphocytose abondante du type que nous avons précédemment signalé (lymphocytes et grands mononucléaires), ces phénomènes méningés sont habituellement très tenaces et le traitement n'amène que de très légères améliorations avec récédive dès qu'on l'interrompt.

TRAITEMENT

Il faut envisager le traitement à deux points de vue différents :

1° Le médecin doit le diriger de manière à éviter les neurorécidives ;

2° Il doit traiter la neurorécidive déclarée.

1° MOYENS D'ÉVITER LA NEURORÉCIDIVE

a) Pour les adversaires des arsénobenzols (Gaucher, Hallopeau, Eliasberg, Finger), le problème est facile à résoudre, il consiste à supprimer l'arsénobenzol de l'arsenal thérapeutique.

Milian critique un ostracisme aussi absolu dans un récent article du *Paris Médical* où il montre que les vertus de cette médication sont trop nombreux pour qu'on songe à en priver les malades.

« Grâce à lui, les accidents contagieux sont cicatrisés avec une rapidité extraordinaire d'où la possibilité d'une prophylaxie vénérienne effective ».

L'arsénobenzol est un agent curateur jusqu'ici inégalé, c'est en outre un merveilleux tonique de l'organisme.

b) Les médecins qui utilisent l'arsénobenzol, sans en méconnaître les dangers, cherchent à éviter les accidents graves par diverses précautions.

1° *Traitement préventif.* — Le traitement doit être pratiqué à doses progressives faibles et souvent répétées en surveillant les réactions des sujets injectés et continué longtemps, jusqu'à ce que le Wassermann soit négatif et le liquide céphalo-rachidien normal (W. Brem).

« Mieux vaudrait abandonner le salvarsan que de l'employer timidement » (Jeanselme et Vernes).

Nous ne saurions insister sur les précautions spéciales non plus que sur la technique de l'injection qui doit être très lente.

La possibilité d'une crise nitritoïde ne fera jamais entreprendre une injection de salvarsan sans avoir à sa portée une solution d'adrénaline injectable.

Il sera d'autre part utile d'associer à la cure arsenicale une cure mercurielle (Audry n'a plus vu se produire une seule neurorécidive depuis qu'il associe l'huile grise au salvarsan).

Sicard fait un traitement mercuriel avant et après l'administration de l'arsénobenzol.

L'hygiène générale des syphilitiques sera particulièrement bien observée (abstention d'alcool, de tabac, d'excès vénériens).

Enfin, on pratiquera souvent des examens de sang et de liquide céphalo-rachidien de manière à pouvoir, par la constatation du neurotropisme d'alarme, prévoir la neurorécidive.

Castelli et Wechselman, ont noté que le médicament ne pénètre que très incomplètement jusqu'aux méninges (Sicard et Bloch ont montré qu'après l'injection de 0,90 de

néosalvarsan), le liquide céphalo-rachidien n'en contient que 2 milligrammes.

Aussi ont-ils été amenés à injecter de faibles quantités de salvarsan directement dans le liquide céphalo-rachidien. Les résultats n'ont pas été bons.

Swift et Ellis ont injecté, dans le rachis, le propre sérum du malade après l'avoir salvarsanisé par une injection intraveineuse.

Byrnes modifia le procédé en remplaçant l'arsénobenzol par le mercure.

On ne peut guère juger la valeur de ces derniers procédés étant donné le petit nombre d'observations.

2° TRAITEMENT CURATEUR

Les partisans enthousiastes du salvarsan prétendent qu'en présence d'une neurorécidive, l'usage de l'arsénobenzol doit être continué, et de fait, certaines observations justifient cette manière de voir (obs. X et XIII).

Nous croyons cependant plus sage de recourir de suite à un traitement mercuriel, quitte à le compléter plus tard par une nouvelle cure arsenicale.

En tout cas, il est une faute à éviter, c'est celle de ne pas faire à ces malades un traitement antisypilitique immédiat.

MEDECINE LEGALE

La médecine légale des neurorécidives, par suite de la définition que nous avons donnée de ces dernières, se trouve très limitée.

L'intervention du médecin est souvent discutée, surtout quand il s'agit de neurorécidives précoces.

Les accidents, dans ces cas, suivent de si près l'injection qu'on peut se laisser entraîner à voir dans ce rapport de succession un rapport de cause à effet.

Mais, il s'agit là d'accidents de formes cliniques diverses et de pathogénie dissemblable et tout se réduit à une question d'espèce.

En tout cas, l'existence d'accidents impossibles à prévoir et ne dépendant pas uniquement de la nature de l'injection (puisque'on a aussi observé des neurorécidives au cours du traitement par le mercure Urbantschitch, Benario), ne peut constituer une base de poursuite contre le médecin.

La crainte des accidents possibles ne doit pas empêcher l'emploi de la médication quand elle représente pour le malade, comme c'est le cas ici, beaucoup plus de chances de guérison que d'aggravation.

Ce n'est que dans le cas où il y aurait faute lourde par négligence ou ignorance que le médecin peut être incriminé. Mais alors on a affaire en général à de vraies intoxications et non à des neurorécidives.

A l'occasion de neurorécidives tardives, la question de la responsabilité médicale ne peut être posée en aucun cas.

Il est vrai qu'on constate plus de neurorécidives depuis l'emploi du 606 qu'avant; mais, elles sont d'origine syphilitique et ne se produisent que parce que le traitement n'a pas été suffisant. Tout au plus, pourrait-on reprocher au médecin de ne pas l'avoir continué assez longtemps, et quoique en général la durée du traitement dépende plutôt du malade que du médecin.

Une question spéciale peut se poser au sujet des militaires auxquels on fait une première série d'injections d'arsénobenzol et qu'on renvoie ensuite dans leur corps.

Puisque les règlements militaires les obligent à se faire *blanchir* par le salvarsan, ils doivent de même prévoir des périodes de traitement échelonnées pendant toute la durée du séjour sous les drapeaux.

CONCLUSIONS

I. Le traitement de la syphilis par le salvarsan expose les malades à des accidents divers, les uns dus à la seule action toxique du salvarsan, les autres, d'allure clinique spéciale et nettement différents des premiers sont désignés sous le nom de *neurorécidives*.

Les *neurorécidives* se divisent selon leur époque d'apparition en deux groupes.

II. Les unes sont précoces, consistent en paralysies qui peuvent avoir pour cause :

- a) des lésions du neurone moteur supérieur (hémiplegies, quadriplégies) ;
- b) Des lésions du neurone moteur inférieur ou des nerfs sensoriels (paralysies, névrites optiques, névrites acoustiques).

Ces accidents, parfois très graves, sont souvent rebelles au traitement.

III. Les *neurorécidives* tardives constituent un groupe mieux individualisé que le précédent, elles apparaissent chez les syphilitiques trois à dix mois après le traitement par les arsénobenzols.

Elles sont, le plus souvent, caractérisées par l'existence de paralysies portant en général sur les nerfs craniens et en particulier sur les sixième, septième et huitième paires. Elles s'accompagnent d'une réaction méningée constante (avec lymphocytose, hyperalbuminose et réaction de Wassermann positive dans le liquide céphalo-rachidien).

Le traitement antisiphilitique les guérit ou tout au moins les améliore.

IV. Au point de vue pathogénique, s'il est souvent difficile de distinguer des accidents toxiques dus à l'arsénobenzol, les neurorécidives précoces, il n'est pas douteux que les neurorécidives tardives ne sont dues : ni à la seule toxicité du médicament, ni à l'évolution spontanée de la syphilis. Elles supposent l'action combinée des arsénobenzols et du tréponème sans qu'on puisse encore d'une façon certaine, expliquer le mécanisme intime du processus.

V. Les questions d'ordre médico-légal soulevées par l'existence des neurorécidives, se ramène à poser, sous une forme nouvelle, la question de la responsabilité médicale.

En dehors des cas de faute lourde ou d'impéritie, la responsabilité du médecin qui a pratiqué l'injection est nulle.

VI. Si les neurorécidives précoces répondent souvent à des lésions peu curables, les neurorécidives tardives sont plus accessibles à la thérapeutique.

Le traitement, même bien dirigé, de la vérole, ne permet pas toujours de les éviter mais la continuation du traitement antisiphilitique permet de réduire leurs séquelles au minimum, et même, dans les cas favorables, d'obtenir la guérison complète.

Bien que la continuation du traitement par l'arsénoben-

zol soit susceptible d'agir avec efficacité sur les neurorécidives, il nous paraît plus sage de commencer leur médication, par un traitement mercuriel.

VII. Une conclusion d'ordre plus général, doit être encore formulée en ce qui concerne le traitement de la syphilis :

En dépit des accidents signalés et des neurorécidives, l'arsénobenzol doit être maintenu dans l'arsenal thérapeutique, comme le meilleur antisypilitique que l'on connaisse.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ABADIE, PETGES et DESQUEYROUX. — Polynévrite sensitivo-motrice avec troubles psychiques à la suite d'une injection intraveineuse de salvarsan. *Ann. de dermat.*, janvier 1913.
- ALMKVIST. — *Münch. Med. Woch.*, 22 août 1911.
— *Deutsche Med. Woch.*, 4 janvier 1912.
- ALTMANN et DREYFUS. — Salvarsan et liquide céphalo-rachidien pendant la syphilis précoce, nouvelles recherches sur le liquide céphalo-rachidien pendant la syphilis latente. *Münch. Med. Woch.*, n° 9, 1913.
- ANTONELLI. — Les polynévrites craniennes oculomotrices, en particulier après traitement par l'arsénobenzol. Congrès Soc. fran. d'ophtalmologie, 6 mai 1912.
- ASSMAN. — Liquide céphalo-rachidien dans les neurorécidives après salvarsan. *Münch. Med. Woch.*, 1912, p. 2192, et *Berl. Klin. Woch.*, n° 51, 1912.
- ASTIÉ. — Les complications nerveuses au cours du traitement de la syphilis par le 606. Thèse Bordeaux, 1911-12, n° 50.
- AUDRY. — Sur les neurorécidives postérieures aux cures d'arsénobenzol et les moyens de les prévenir. *Province médicale*, 4 novembre 1911.

- AUDRY. — Syphilis, arsénobenzol, neurorécidive, neuroréaction. *Province médicale*, n° 43, 1911.
- Résultats rapprochés du traitement de la syphilis par l'arsénobenzol et le mercure. *Ann. dermat. et syphil.*, 1913, p. 159.
- Sur les récidives de la syphilis traitée par les arsenicaux. *Prov. méd.*, n° 1, 1914.
- et LAVAU. — Méningite préroséolique. *Ann. dermat. et syphil.*, p. 29, 1914-15.
- AZUA (De). — Neurosyphilis après salvarsan. *Rev. clin.*, Madrid, 15 août 1912.
- Réaction de Herxheimer médullaire chez hémiparésique syphilitique, traité par 606. *Act. dermat. sifil.*, n° 1, 1912.
- Syphilis secondaire traitée par le 606, neurorécidive au bout de deux mois à type de méningite basilaire. *Rev. clin.*, Madrid, p. 253, 1912.
- BALZER. — Troubles visuels à la suite du traitement de la syphilis par l'hectine. *Bul. Soc. dermat. et syphil.*, p. 336, 1910.
- et CONDAT (Mlle). — Méningoencéphalite mortelle consécutive à deux injections intraveineuses d'arsénobenzol. *Bul. Soc. dermat. et syphil.*, 4 janvier 1912.
- BAR. — Compte rendu de la Société d'obstétrique et de gynécologie, juillet 1912.
- BAUDAIS. — Injections de salvarsan et néosalvarsan, réactions et accidents consécutifs. Thèse Paris, 1913-1914.
- BAYET, DUJARDIN et DESNEUX. — Les neurorécidives après injection de salvarsan et leur signification. *Bull. Soc. dermat. et syphil.*, juillet 1911.

- BECH. — Recherches expérimentales sur les neurorécidives. *Münch. Med. Woch.*, p. 19, 1912.
- BENARIO. — Sur les incertitudes au cours de la syphilis nerveuse. *Berlin. Klin. Woch.*, n° 26, 1911.
- Remarques sur la fréquence et la gravité des neuro-récidives après le salvarsan. *Münch. Med. Woch.*, n° 40, 1912.
- Critique du travail où Mentberger réunit les cas de mort par salvarsan et néosalvarsan. *Deuts. Med. Woch.*, n° 25, 1914.
- BERNARDOT. — Syphilis, salvarsan, intoxication, mort. *Ann. dermat. et syphil.*, p. 33, 1913.
- BERNARD. — L'insuffisance surrénale et les accidents d'intoxication par salvarsan. Soc. méd. hôpitaux, 30 janvier 1914.
- BIZZORERO. — Sur la réaction de Herxheimer. *Giornale italiano delle malattie venere e della pelle*, 6 juillet 1914.
- BOUYEYRON. — Rôle de l'anaphylaxie dans la syphilis. *Gazette hôp.*, 27 janvier 1914.
- BOURGEOIS. — La question des troubles auriculaires produits par injection d'arsénobenzol. *Progrès médical*, 19 août 1911.
- BROUARDEL. — Etude sur l'arsenicisme. Thèse Paris, 1896-1897.
- BREM. — Le traitement intensif des affections syphilitiques du système nerveux contrôlé par l'examen du liquide céphalo-rachidien. *Journal of american med. Assoc.*, 6 septembre 1913.
- BROCQ. — Comment nous pensons qu'on peut et qu'on doit à l'heure actuelle employer le salvarsan. *Annales dermat. et syphil.*, p. 670, 1912.

- BURNIER. — Vingt-trois nouveaux cas de mort par le salvarsan et le néosalvarsan dans les dix derniers mois. *Ann. des mal. vén.*, février 1913.
- BUSCHKE. — Observations cliniques sur la syphilis maligne avec remarques sur le 606. *Berlin. Klin. Woch.*, n° 1, 1911.
- BYRNES. — Traitement de la syphilis nerveuse par injection intrarachidienne de sérum mercurialisé. *The journal of Am. med. Asso.*, 19 décembre 1914.
- CALAS. — 606 et réaction neuroméningée. *Sud médical*, 16 avril 1912.
- CAESAR. — Sept cas de maladies cérébrales après traitement par salvarsan. *Dermat. Zeitschrift*, t. xx, 1913.
- CAMUS. — Toxicité du 606 pour les centres nerveux. *Ann. des mal. vénér.*, janvier 1913.
- CARLE et CARÈRE. — Comment on traite actuellement la syphilis. *Ann. dermat. et syphil.*, p. 277, 1916.
- CASTAIGNE et TRÉMOLIÈRES. — La syphilis, Poinat, éditeur, Paris, 1913.
- COUTELA. — Accidents oculaires consécutifs à l'arsénobenzol. *Arch. d'ophtal.*, janvier 1912.
- COVISA. — Neurosyphilis après salvarsan. *Actas dermo sifiliograficas*, avril-mai 1914.
- Un cas curieux de syphilis de la moelle. *Revista clin. Madrid*, décembre 1911.
- COURTOIS-SUFFIT et GIROUX (R.). — Mort subite chez un médecin d'une jeune femme à la suite d'une injection médicamenteuse dans les veines; enquête judiciaire. *Gazette hôp.*, 23 janvier 1919.
- DANISZ. — Les arsénobenzols dans l'organisme. *Ann. Inst. Pasteur*, mars 1917.

- DARIER. — Deux cas de mort après néosalvarsan, enquête sur des cas semblables. *Bull. Soc. dermat. et syphil.*, 7 novembre 1912.
- DAVIDS. — Des affections oculaires après traitement par le salvarsan. *Deutsche Med. Woch.*, n° 13, 1911.
- DESNŒUDS et DUJARDIN. — Les neurorécidives après traitement de la syphilis par le salvarsan. *Munch. Med. Woch.*, n° 23, 1911.
- DOINIKOW. — Système nerveux de lapins normaux après de hautes doses de salvarsan. *Munch. Med. Woch.*, p. 796, 1913.
- DIND. — La séreuse sous-arachnoïdienne en regard du traitement de la syphilis. *Rev. Suisse rom.*, 20 mai 1914.
- DREVON. — Les récidives syphilitiques après emploi du salvarsan à la période secondaire. Thèse Montpellier, 1912.
- DREYFUS. — Résultats du salvarsan. *Munch. Med. Woch.*, août 1912.
- Origine, prophylaxie, traitement des neurorécidives. *Munch. Med. Woch.*, n°s 40, 41, 42, 1912.
 - Réactions nerveuses tardives des syphilitiques après salvarsan. *Munch. Med. Woch.*, n° 19, 1912.
- DUHOT. — Etudes préliminaires et expérimentales sur le néosalvarsan. *Revue belge d'ur. et dermat.-syphil.*, n° 2, 1912.
- EHRlich. — Sur l'état actuel de la salvarsanothérapie avec un examen particulier des parergies. *Zeit. f. Chemiothérapie*, t. I, p. 1, 1912.
- Conférence sur la chimiothérapie au XVIII^e Congr. international de médecine, 8 août 1913. In *Ann. dermat. et syphil.*

- EHRlich. — Troubles nerveux et traitement par salvarsan. *Berl. Clin. Woch.*, n° 51, 1910.
- EMERY. — Quelques appréciations sur le néosalvarsan. *La Clinique*, 2 août 1912.
- L'origine des neurorécidives après salvarsanothérapie et les moyens d'y remédier. *La Clinique*, 15 mars 1912.
- et BOURDIER. — Les neurorécidives. *La Clinique*, 15 janvier 1913.
- ENGMAN, BUHMAN, GORHAM et DAVIS. — Etude du liquide céphalo-rachidien dans 100 cas de syphilis avec recherche de l'arsenic après injection de salvarsan par voie veineuse. *The journal of Am. med. Asso.*, 6 septembre 1913.
- FAGE. — Labyrinthe et arsenic. Soc. méd. hôp., 25 juin 1915.
- FINGER. — Parergies douteuses chez des malades traités par le salvarsan. *Berlin. Klin. Woch.*, n° 18, 1911.
- Traitement de la syphilis par l'arsénobenzol d'Ehrlich. *Wiener Klin. Woch.*, 24 nov. 1910.
- Remarques sur la discussion du 606. *Wiener. Klin. Woch.*, n° 47, p. 1667, 1910.
- FISCHER et ZERNIK. — Nouvelles recherches sur la neurotropie et l'action en dépôt du salvarsan. *Berlin. Klin. Woch.*, n° 34, 1911.
- FLORAND. — Un cas de guérison d'apoplexie séreuse du néosalvarsan par la méthode de Milian à l'adrénaline (sans séquelle). Soc. méd. hôp., 6 févr. 1914.
- FOURNIER. — Traité de la syphilis chez Ruff et Cie, Paris, t. I.
- GAUCHER. — Les morts par le 606. Acad. méd., 6 févr. 1912.
- Danger et insuffisance du 606. *Ann. mal. vénériennes*, 5 mai 1914.

- GAUCHER. — De la précocité des acc. nerveux syphilitiques après traitement par le 606. *Ann. mal. vénér.*, février 1916.
- et GOUGENHEIM. — Accidents auriculaires au cours du traitement de la syphilis par les arsenicaux organiques. *Presse médicale*, 17 juin 1911.
- et LÉVY FRANKEL. — Les récidives de la syphilis après traitement par le 606. *Ann. mal. vénér.*, janv. 1913.
- GAUTIER. — Activité des nouveaux arsenicaux organiques. *Bull. Acad. méd.*, p. 250, 1910.
- GENNERICH. — Etiologie des neurorécidives. *Berl. Klin. Woch.*, n° 25-27, 1912.
- GERONNE et GUTMAN. — Sur la question de la neurotropie du salvarsan. *Berl. Klin. Woch.*, 13 mars 1911.
- GOUGEROT. — Le traitement de la syphilis en clientèle. Maloine, éditeur, 1918.
- GUÉNOT. — Contribution à l'étude de l'arsénobenzol 606. Thèse de Paris, 1912.
- HAIKE et WECHSELMANN. — Troubles auriculaires après traitement par salvarsan. *Berl. Klin. Woch.*, n° 16, 1911.
- HÁLLOPEAU. — Un cas de mort après 606. *Bull. Acad. méd.*, 10 octobre 1911.
- JAMIN. — Le salvarsan et ses accidents. Thèse de Paris, 1913-1914.
- JEANSELME et COUTELA. — Névrite optique et 606. Soc. méd. hôp., 2 juin 1911.
- et CHEVALIER. — Méningopathies syphilitiques secondaires cliniquement latentes. *Revue médecine*, 1912.
- VERNES, BERTRAND (P.) et BLOCH (M.). — Localisation de l'arsenic dans les viscères après injection de 606. *Presse médicale*, 22 octobre 1913.

JEANSELME et VERNES. — Traitement par le 606 de la syphilis jeune. *Paris médical*, 29 mars 1913.

— VERNES et BLOCH (Marcel). — Le traitement insuffisamment prolongé de la syphilis par les préparations arsenicales et leurs fâcheuses conséquences pour certains nerfs craniens. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 16 avril 1915.

KNICK et ZALORZISKI. — Sur les maladies acoustiques pendant le stade précoce de la syphilis, particulièrement après salvarsan. *Berlin. Klin. Woch.*, n° 13 et 14, 1912.

LAVAU. — Sur la méningite syphilitique métachancreuse et préroséolique. *An. dermat. et syphil.*, p. 280, 1914-1915.

LANGEVIN. — Accidents graves épileptiformes et délirants dus au salvarsan. *Soc. méd. hôp.*, 5 mai 1916.

LAPERSONNE (De) et LÉRY. — Le 606 et les maladies des yeux. *Acad. méd.*, 10 janvier 1911.

LEHMANN. — Injections intrarachidiennes de néosalvarsan. Thèse Paris, 1913-14.

LEREDDE. — Domaine, traitement et prophylaxie de la syphilis. Maloine et fils, éditeurs, Paris 1917.

— et KUENEMAN. — Les accidents du 606 et leurs causes; statistique de 468 injections intraveineuses. *Bull. Soc. dermat. et syphil.*, 7 décembre 1911.

LESSER. — Accidents épileptiformes par le salvarsan. *Berlin. Klin. Woch.*, n° 13, 1912.

LESNE et DREYFUS. — Accidents du 606 et anaphylaxie. *Soc. biol.*, 17 février 1912.

MAYER. — Sur les lésions du nerf acoustique dans la syphilis acquise. *Wien. Klin. Woch.*, n° 11, 1911.

- MARTIN (Louis), DANE et GÉRY. — Accidents dus à l'arsénobenzol; importance de l'état antérieur du système nerveux; instabilité des arsenicaux organiques. Soc. méd. hôp., 1 février 1914.
- MAKROCKI. — Paralysie bilatérale de l'accommodation après salvarsan. *Berlin. Klin. Woch.*, n° 31, 1911.
- MAC CASKEY. — Autosérapie du salvarsan dans la syphilis du système nerveux central. *The journal of Am. med. Association*, 17 janvier 1914.
- MALLEIN, TZANCK et KERMARGANT. — Sur les neurofixations. *Ann. dermat. et syphil.*, p. 570, 1916-17.
- MARCORELLE. — Thérapeutique intrarachidienne dans la syphilis nerveuse, précoce et tardive. *Ann. dermat. et syphil.*, p. 299, 1916.
- MILIAN. — Les morts du 606. *Paris médical*, 1912, p. 353.
- Les intolérants du 606. *Bull. Soc. dermat. et syphil.*, 5 décembre 1912.
 - 606 et troubles de l'ouïe. Soc. méd. hôp., 15 mai 1912.
 - Réaction de Herxheimer. *Paris médical*, 15 novembre 1913.
 - L'adrénaline antagoniste du salvarsan. *Bull. Soc. dermat. et syphil.*, nov. 1913.
 - Vertige de Ménière. Sa nature souvent syphilitique, guérison par 606, réaction d'Herxheimer et surdité. Soc. méd. hôp., 31 juillet 1913.
 - Crise nitritoïde et apoplexie séreuse du salvarsan empêchée et guérie par l'adrénaline. Soc. méd. hôp., février 1914.
 - Etat actuel de la question des arsénobenzols. *Paris médical* 5 avril 1919.
- MISKJIDIAN. — Les morts par 606. Thèse Paris, 1912.
- NICOLAS et MONTOT. — Un an de pratique du 606. *Ann. mal. vénér.*, janvier 1912.

NICOLAS et MOUTOT. — Trois ans d'arsénothérapie. *Ann. dermat. et syphil.*, p. 391, 1914-15.

NEWMARK. — Un cas de ramollissement de la moelle survenant chez un syphilitique après injection de salvarsan. *The american journ. of med. science*, décembre 1912.

NICHOLS et HOUG. — Présence de spirochètes dans le liquide céphalo-rachidien d'un malade à rechute nerveuse après salvarsan. *The journal of Am. med. Asso.*, 11 janvier 1913.

PECHIN. — Traitement de la syphilis par le salvarsan. Paraplégie consécutive. Soc. ophtalmolog. de Paris, 4 juin 1912.

POULARD. — Céphalée ophtalmoplégique. *Progrès Médical*, 20 janvier 1917.

RAMEAU. — Accidents nerveux dans la syphilis traitée. Th. Paris, 1915-16.

RAMADIER. — Contribution à l'étude de la syphilis nerveuse de l'appareil auditif. Thèse Paris, 1915.

RAVAUT. — Les réactions nerveuses tardives observées chez certains syphilitiques traités par le salvarsan et la méningovascularite syphilitique. *Presse médicale*, 1911, p. 181.

— Un type spécial d'accidents nerveux et cutanés survenant trois à cinq jours après la seconde injection de 606. Soc. méd. hôp., 17 nov. 1911.

— et CAIN. — Des accidents et contre-indications du 606. *Journ. méd. franc.*, 1911, p. 432.

— Accidents nerveux à type de névralgie intercostale chez un syphilitique traité par salvarsan. *An. dermat. et syphil.*, p. 162, 1913.

— Comment dépister la syphilis nerveuse; essai de traitement par les injections intrarachidiennes de salvarsan. *Ann. méd.*, janvier 1914.

- RAYMOND et LEJONNE. — Polynévrite consécutive à un empoisonnement aigu par l'arsenic. *Revue neurologique*, 1906, p. 79.
- RENAULT (A.). — Neurotropisme et méningotropisme de la période secondaire; est-il dû au salvarsan ou à la syphilis? Soc. méd. hôp., 12 janvier 1912.
- RILLE. — Sur les parergies exercées sur les nerfs craniens par le traitement d'Ehrlich. *Berlin. Klin. Woch.*, n° 50, 1910.
- RIGAUD. — Syphilis acquise et oreille interne. *Ann. dermat. et syphil.*, 1914-15, p. 203.
- ROCHON, DUVIGNEAU et MONBRUN. — Deux cas de syphilis oculaire grave survenus quelques semaines après injections répétées de composés organiques de l'arsenic. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 1 juin 1911.
- ROGER (H.). — Les accidents neuroméningés précoces et tardifs du 606; méningorécidives ou méningorechutes syphilitiques thérapeutiques. *Gazette des hôp.*, 24 mai 1913.
- SAINZ DE AJA. — Zona consécutif au salvarsan. Soc. espagnole de dermatologie, juillet 1911.
- SARDA (G.). — Sur deux cas de paralysies syphilitiques de l'oculomoteur commun. Clinique médicale de l'hôpital Saint-Eloi, 1888.
- SAUPHAR. — Cas d'apoplexie séreuse du néosalvarsan guéris par la méthode de Milian à l'adrénaline. Soc. méd. hôp., 24 décembre 1915.
- SICARD. — 606 et méningotropisme. *Province médicale*, 11 nov. 1911.
- BUZARD et GUTMANN. — Neurotropisme du salvarsan, neurotropisme d'alarme. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 7 juillet 1911.

- SICARD et BLOCH. — Perméabilité méning. au 606; dosage dans le liquide céphalo-rachidien. *Bull. Soc. biol.*, 24 décembre 1910.
- FAGE et GUIZEZ. — Labyrinthe et 606. Soc. méd. hôp., 22 mars 1912.
- et LEBLANC. — Salvarsan et eau distillée plombique. Soc. méd. hôp., 5 juillet 1912.
- SPIETHOFT. — Salvarsan et système nerveux. *Münch. Med. Woch.*, n° 20 et 21, 1912.
- SPILLMAN. — Dangers du néosalvarsan. Soc. de dermat. et syphiligraphie, 5 février 1915.
- SULZER. — De l'action élective sur le nerf optique des différents sels arsenicaux organiques. *Bull. Soc. dermat. et syphil.*, p. 289, 1910.
- TERRIEN et PRELAT. — Essai de pathogénie des lésions oculaires et auditives après emploi de néosalvarsan. *Paris médical*, 30 mai 1914.
- TROISFONTAINE. — Un cas de mort à la suite d'une injection d'arsénobenzol. Soc. dermat. et syphil., 4 juillet 1912.
- URBANTSCHITCH. — *Wiener. Klin. Woch.*, n° 48, 1910.
- VEDEL, ROGER et BAUMEL. — Accidents neuroméningés graves et tardifs chez un syphilitique secondaire traité par le mercure et le néosalvarsan; mort par pneumonie intercurrente. Soc. sc. méd., Montpellier, mai 1913, et *Province médicale*, 22 nov. 1913.
- WALTERHOFER. — *Medizin. Klin.*, n° 4, 1912.
- WECHSELMAN. — Action du salvarsan sur le liquide céphalo-rachidien. *Münch. Med. Woch.*, p. 689, 1912.
- Sur 1000 injections de néosalvarsan. *Münch. Med. Woch.*, n° 24, 1913.

WECHSELMAN et ARNHEIM. — Sur la résistance possible de territoires à spirochètes en présence du salvarsan. *Deuts. Med. Woch.*, n° 22, 1914.

WILE et STOKES. — Envahissement du système nerveux pendant la première période de la syphilis. *The Jour. of Am. med. Asso.*, 20 mars 1915.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS.....	9
CHAPITRE I. — Introduction.....	11
CHAPITRE II. — Historique.....	15
CHAPITRE III. — Etude anatomo-clinique.....	21
I. — Accidents post-salvarsaniques précoces.....	21
A) Accidents se rattachant manifestement à l'action toxique des arsénobenzols.....	22
Crise nitritoides.....	23
Apoplexie séreuse.....	23
B) Neuro-récidives précoces.....	23
a) Caractéristiques cliniques générales.....	23
b) Observations { atteinte du neurone sup....	25
atteinte du neurone inf....	35
Identification anatomo-cliniques des faits con- tenus dans les observations.....	41
Réserves : cas d'interprétation difficile :	
1° méningo encéphalite aigue....	46
2° méningo tropisme léger.....	49
3° post-salvarsaniques polyné- vrites.....	50
II. — Accidents post salvarsaniques tardifs. Neuro récidives survenant 3 à 10 mois après injec- tion des arsenobenzols.....	52
A) Faits cliniques.....	52

B) Caractéristique cliniques générales et spéciales	57
CHAPITRE IV. — Pathogénie.....	63
I. — Théories rattachant les neurorécidives à l'intoxication seule.....	64
II. — Théories les rattachant à la syphilis seule....	67
III. — Théories les rattachant à l'action combinée des arsenobenzols et de la syphilis	70
Diagnostic.....	75
Evolution et pronostic.....	76
Traitement.....	78
Médecine légale.....	81
CONCLUSIONS.....	83
INDICATIONS BIBLIOGRAPHIQUES	87

Vu et permis d'imprimer.
Montpellier, le 24 juillet 1919.
Le Recteur,
Ant. BENOIST.

Vu et approuvé.
Montpellier, le 24 juillet 1919.
Le Doyen,
MAIRET.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !
